FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970 N°

THÈSE 1004

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

HAYAT J. Charles, Chalom,

Interne des Hôpitaux de Paris,

D. E. A. de Physiologie cardio-circulatoire.

Né le 26 Mars 1940, à Tunis (Tunisie).

Présentée et soutenue publiquement le

LE TRAITEMENT DE L'ÉTAT DE CHOC AU COURS DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE. (A PROPOS DE 15 OBSERVATIONS.)

Président : Mr. Y. BOUVRAIN, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6e)
1970

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

HAYAT J. Charles, Chalom,

Interne des Hôpitaux de Paris,

D. E. A. de Physiologie cardio-circulatoire.

Né le 26 Mars 1940, à Tunis (Tunisie).

Présentée et soutenue publiquement le

LE TRAITEMENT DE L'ÉTAT DE CHOC AU COURS DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE. (A PROPOS DE 15 OBSERVATIONS.)

Président : Mr. Y. BOUVRAIN, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren

PARIS (6e)

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur E. BERNARD

en très respectueux hommage.

A Monsieur le Professeur Y. BOUVRAIN

qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse.

Son accueil, toujours bienveillant et amical, nous a souvent été d'un grand secours.

Ses conseils nous ont aidé à préciser notre orientation en Réanimation cardio-respiratoire.

Nous apprécions quotidiennement son enseignement, sa rigueur scientifique, son exigence morale vis-à-vis du malade.

Qu'il trouve là l'expression de notre profonde gratitude et de notre respectueux dévouement.

et à ses Collaborateurs.

A Monsieur le Professeur Cl. PERRET

Chef du Centre Respiratoire
de l'Hôpital Cantonal Universitaire de Lausanne

qui nous a reçu à la Clinique médicale de Lausanne et nous a confié le sujet de cette thèse.

Notre séjour dans son Service nous a permis de compléter nos connaissances en physio-pathologie, et de bénéficier d'un enseignement pratique d'une haute qualité.

Son accueil, son dynamisme et ses conseils nous ont été d'un précieux soutien.

En témoignage de gratitude et d'amitié.

et à ses Collaborateurs,

les Docteurs J.F. ENRICO

S. POLI

A mes Collègues
de l'Hôpital Cantonal Universitaire de Lausanne

A Monsieur le Docteur R. NEDEY

Chef du Centre de Réanimation de l'Hôpital Foch

Il nous a accueilli dans son Service. C'est là que nous avons découvert la Réanimation, appris les techniques qui en font ses exigences et sa valeur.

Son argumentation, ses critiques, ses remarques nous ont été d'un appoint substantiel dans notre formation ; son dynamisme et son contact, une source d'émulation.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

et à ses Collaborateurs,

les Docteurs J.C. BAGUET

F. BEAUFILS

O. VOINCHET

A Monsieur le Docteur J.E. ROHAN

Il nous a guidé dans nos premiers pas.

En témoignage d'amitié.

A Monsieur le Professeur M. LEGRAIN

Notre trop court séjour dans son Service nous a fait découvrir un des plus beaux domaines de la pathologie médicale.

La richesse de son enseignement, sa clarté d'expression, son goût d'une Médecine intelligente et d'avant-garde, son tempérament généreux et amical nous ont été une source d'enthousiasme.

Qu'il trouve là l'expression de notre profonde estime et de notre respectueuse admiration.

et à ses Collaborateurs,

les Docteurs J. GUEDON

Cl. JACOBS

A Monsieur le Docteur A. CHAPMAN

avec lequel nous avons travaillé.

La précision de ses connaissances, la rigueur de son jugement, son exigence des techniques scientifiques nous ont fait toujours rechercher ses critiques et ses conseils.

EXTERNAT DES HÔPITAUX DE PARIS

Professeur L. LEGER

Professeur M. DEPARIS

Professeur R. KOURILSKY

Professeur M. CACHIN

Docteur J. NOUAILLE

INTERNAT DES HÔPITAUX DE PARIS

Docteur J.S. BOURDIN

Professeur E. BERNARD

Professeur P.Y. HATT

Professeur A. MEYER

Docteur R. NEDEY

Professeur M. LEGRAIN

Professeur Y. BOUVRAIN

DIPLÔME d'ÉTUDES APPROFONDIES
DE PHYSIOLOGIE CARDIO-CIRCULATOIRE :

Professeur E. CORABEUF

ATTESTATION d'UTILISATION des RADIO-ÉLÉMENTS ARTIFICIELS :

Professeur Cl. KELLERSOHN

En très respectueux hommage.

LE TRAITEMENT DE L'ÉTAT DE CHOC

AU COURS DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

(A PROPOS DE QUINZE OBSERVATIONS)

P L A N

- INTRODUCTION.

- I^{ère} PARTIE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.

  BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES :

  - La circulation coronaire au cours de l'infarctus du myocarde avec état de choc.

  - Le métabolisme du myocarde en ischémie.

  - La fonction pulmonaire au cours de l'infarctus du myocarde avec état de choc.

  - L'équilibre acido-basique au cours de l'infarctus du myocarde avec état de choc.

  - La courbe de dissociation de l'hémoglobine et le 2-3-Diphospho-Glycérate.

  - La consommation d'oxygène par le myocarde.

  - La contractilité myocardique.

  - Les conditions hémodynamiques du malade atteint d'infarctus du myocarde avec état de choc.

  - La fonction rénale au cours de l'infarctus du myocarde avec état de choc.

  - Les anomalies enzymatiques au cours de l'infarctus du myocarde avec état de choc.

LES SYNDROMES :

- L'insuffisance cardiaque congestive.
- La vaso-constriction adréno-sympathique.
- La réaction vaso-vagale.
- L'hypovolémie au cours de l'infarctus du myocarde avec état de choc.
- L'insuffisance cardiaque droite.
- Les troubles du rythme.

LE TRAITEMENT :

- La correction de l'équilibre acido-basique.
- La restauration de la ventilation pulmonaire et la correction de l'hypoxémie.
- La restauration d'une hémodynamique correcte.
- Le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive.
- La correction de l'équilibre hydro-électrolytique.
- La régularisation des troubles du rythme.
- Les médicaments adjuvants.
- Les assistances circulatoires.

= II ème PARTIE : PRÉSENTATION DE QUINZE CAS.

- Matériel. Méthodes. Résultats.
- Observations.

= CONCLUSIONS.

INTRODUCTION

Le choc a toujours constitué une complication redoutable de l'infarctus du myocarde, survenant dans 12 à 20 % des cas, responsable d'une mortalité qui atteignait, il y a près de vingt ans, 90 %. Si des progrès sensibles peuvent actuellement être enregistrés, cela est dû pour une grande part à une meilleure compréhension physio-pathologique du syndrome.

Classiquement, le choc désigne un état associant une hypotension et une tachycardie, une diminution d'amplitude du pouls périphérique, une oligo-anurie, des troubles de la conscience et des signes cutanés tels que sudation, pâleur, cyanose et refroidissement des extrémités. En fait, chacun de ces critères peut prêter à discussion.

L'hypotension artérielle peut manquer au cours de la première phase du choc et il n'est pas rare de mesurer, à ce stade, une élévation de la tension artérielle contemporaine d'une vaso-constriction artériolaire intense, engendrée par une décharge massive de catécholamines. Lorsqu'elle est présente, l'hypotension artérielle ne peut être interprétée d'emblée comme le témoin de la chute du débit cardiaque. Les études hémodynamiques effectuées au stade aigu de l'infarctus ont amplement démontré qu'il n'y avait pas de corrélation entre la valeur de la tension artérielle et celle du débit cardiaque. Dans certains cas même, la chute des résistances périphériques entraîne un effondrement de la tension, alors que le volume systolique et le débit cardiaque

sont normaux ou augmentés. La valeur de la tension artérielle ne permet donc pas de présumer de la qualité de la perfusion périphérique et ne peut, par conséquent, servir de guide pour juger de l'efficacité de la thérapeutique.

En dehors des troubles du rythme inhérents à l'infarctus, la tachycardie sinusale ne constitue le plus souvent qu'une adaptation provisoire à une situation hémodynamique caractérisée par une baisse du volume systolique ou une hypotension. Les modifications de la peau et des extrémités témoignent d'un état de vaso-constriction cutanée, mais ne traduisent pas obligatoirement une ischémie tissulaire généralisée. Il faut attribuer une bien plus grande valeur à l'apparition de troubles de la conscience, qui signalent une diminution de l'irrigation cérébrale, et aux variations de la diurèse horaire, qui sont le reflet de la perfusion rénale.

On comprend qu'à partir de critères si peu spécifiques et inconstants et qui ne prennent de valeur qu'en association, le diagnostic clinique soit largement dépendant de l'appréciation individuelle. Ainsi s'explique l'intérêt que l'on porte aujourd'hui à l'utilisation au lit du malade des techniques de mesure hémodynamiques. On a pu démontrer, au cours de l'infarctus du myocarde non compliqué, une diminution du volume systolique imputable au défaut de contraction de la zone infarcie. Ce phénomène peut être en partie compensé par une accélération de la fréquence, mais dans la règle le débit cardiaque demeure abaissé. En présence de choc, la chute du débit est plus marquée, encore qu'il existe des exceptions fréquentes où les valeurs mesurées sont proches de la normale en présence d'une défaillance circulatoire cliniquement manifeste. Cette discordance démontre la participation distincte de deux facteurs dans la genèse du choc : l'insuffisance mécanique de la pompe cardiaque, et le type de la réponse périphérique.

Le débit cardiaque ou mieux le débit systoli-

que ventriculaire gauche ne dépendent pas seulement de la compétence myocardique, mais encore du retour veineux. Il s'agirait, par conséquent, de pouvoir déterminer la part d'une hypovolémie vraie ou relative dans la genèse de la défaillance circulatoire. Cette appréciation se heurte à de nombreux obstacles : la mesure du volume sanguin n'est plus valable lorsqu'il existe une séquestration périphérique; une stimulation indirecte par l'intermédiaire de la pression veineuse centrale ou de la pression artérielle pulmonaire est d'interprétation difficile dans l'infarctus, chaque fois qu'il existe une insuffisance cardiaque. Si l'on peut affirmer la présence d'une hypovolémie en face de pressions abaissées, on ne peut l'exclure devant des valeurs élevées.

La perfusion périphérique inadéquate entraîne une anoxie tissulaire et une déviation du métabolisme vers l'anaérobiose qui conduit à une synthèse accrue d'acide lactique. La lactatémie artérielle ou mieux le taux d'"excess lactate", qui fournit une estimation indirecte de la dette en oxygène globale de l'organisme, constitue le meilleur critère biologique dont on dispose pour apprécier la gravité d'un état de choc et pour suivre son évolution. La mise en évidence d'une acidose lactique permet d'affirmer à coup sûr l'existence d'un état de choc sévère. Elle constitue à elle seule un élément de mauvais pronostic.

Cliniquement, le choc dans l'infarctus du myocarde peut revêtir la forme d'une insuffisance ventriculaire gauche au cours de laquelle la tension artérielle peut être maintenue à une valeur normale par une vaso-constriction périphérique d'origine sympathique. Ailleurs, le choc évoque une hypovolémie où dominent les signes périphériques dont le plus fidèle est la baisse de la diurèse horaire. Dans d'autres cas enfin, le choc apparaît directement lié à l'installation de troubles du rythme, dont la correction rétablit des conditions circulatoires adéquates. Deux cas à part : le collapsus vaso-vagal et les infarctus fébriles avec vaso-dilatation péri-

phérique.

Le traitement de choc au cours de l'infarctus myocardique n'est pas univoque. A la conception défendue par CORDAY, selon laquelle il faut rétablir une pression de perfusion adéquate au niveau des organes vitaux, et qui a pour elle l'amélioration déjà sensible du pronostic depuis l'utilisation des drogues vaso-pressives, s'oppose la théorie physiopathologique du choc cardiogénique de LILLEHEI, séduisante par sa clarté et qui paraît proche de la réalité par les résultats obtenus quant aux déductions thérapeutiques qu'elle implique. Le choc au cours de l'infarctus du myocarde est, en effet, un cas particulier de choc cardiogénique dont les conditions hémodynamiques ne sont pas stéréotypées et qui imposent, pour être connues, une exploration hémodynamique aussi complète que possible. Le traitement, pour être logique, doit se baser sur cette exploration hémodynamique. Faute de quoi, on risque d'aboutir à des contresens thérapeutiques. Ce n'est que si l'on se soumet à ces règles que l'on peut s'attendre à une amélioration du pronostic vital.

PREMIÈRE PARTIE

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES

LA CIRCULATION CORONAIRE
AU COURS DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE AVEC ÉTAT DE CHOC

Si l'on considère que la consommation d'oxygène par le myocarde représente 12 % de la consommation d'oxygène corporelle, alors que le débit coronaire ne représente que 5 % du débit cardiaque ; que la captation d'oxygène par le myocarde, reflétée par une différence artério-veineuse en oxygène de 11,4 vol. % et par une saturation veineuse en oxygène basse, est supérieure à celle de tout autre organe ; que le myocarde ne possède pratiquement pas de réserves énergétiques, et que le métabolisme myocardique est essentiellement orienté vers l'utilisation de l'énergie en vue de la contraction, on conçoit que la circulation coronaire qui assure cet apport d'oxygène au tissu myocardique constitue un des pôles d'intérêt dans la physio-pathologie de l'infarctus du myocarde avec état de choc.

Après quelques rappels anatomiques, nous étudierons les paramètres de l'auto-régulation coronaire, leurs rapports avec la consommation d'oxygène myocardique, les modifications de la circulation coronaire au cours de l'infarctus du myocarde, enfin les incidences thérapeutiques.

RAPPEL ANATOMIQUE (260)

Deux artères, issues de l'aorte, au-dessus des valvules sigmoïdes, assurent l'irrigation du myocarde : - l'artère coronaire droite, qui vascularise les

parois libres du ventricule droit, la moitié supérieure du septum, la face diaphragmatique du ventricule gauche ; - l'artère coronaire gauche, qui vascularise les parois libres du ventricule gauche, la moitié antérieure du septum. Celle-ci se divise en branche interventriculaire antérieure et en branche circonflexe gauche, qui possède une branche descendante antérieure et se termine parfois (10 % des cas) en interventriculaire postérieure.

Les branches perforantes naissent directement de l'artère principale, pour pénétrer le myocarde de l'épicarde à l'endocarde. Elles donnent naissance à des collatérales et s'anastomosent entre elles.

Le réseau capillaire, assurant l'irrigation des fibres myocardiques, est particulièrement riche.

Il existe un shunt artériolo-veinulaire (356), court-circuitant les capillaires. Ainsi, une augmentation de la différence artério-veineuse en oxygène peut être due aussi bien à une augmentation du flux sanguin myocardique qu'à une augmentation du shunting sanguin précapillaire ; une diminution des résistances capillaires pourrait être due à une dilatation artériolaire avec augmentation du flux capillaire ou à une augmentation du shunting artériolo-capillaire.

Du réseau capillaire, partent des veinules qui, suivant le trajet artériel, remontent de l'endocarde à l'épicarde et se drainent vers le sinus veineux coronaire et les veines cardiaques antérieures. Il existe des anastomoses interveinulaires. 60 % du sang myocardique arriverait à l'oreillette droite en dehors du sinus coronaire. La quantité de sang drainée dans le ventricule droit ou le ventricule gauche serait négligeable.

= Collatérales, anastomoses :

Il existe des anastomoses intercoronaires entre branches auriculaires et ventriculaires issues de la coronaire droite et de la coronaire gauche. Celles situées dans l'épicarde ventriculaire, la face

droite du septum ventriculaire, l'épicarde et le septum auriculaire sont particulièrement abondantes et fonctionnelles. Celles des couches sous-endocardiques subissent les variations de la force et de la durée de la compression intra-myocardique. Il en résulte que la zone sous-endocardique est la région la plus sensible aux variations du débit coronaire.

= Irrigation du système nerveux autonome :

Le noeud sinusal est vascularisé dans 55 % des cas par une branche prenant naissance à 2 cm de l'ostium de l'artère coronaire droite, dans 45 % des cas par une branche prenant naissance dans les premiers centimètres de l'artère coronaire circonflexe gauche.

Le noeud auriculo-ventriculaire et le tronc du faisceau de His sont vascularisés dans 90 % des cas par la coronaire droite, dans 10 % des cas par une artère circonflexe gauche longue.

CORRÉLATIONS ANATOMO-CLINIQUES AU COURS DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

L'infarctus antéro-septal est presque toujours la conséquence d'une occlusion de la branche interventriculaire antérieure de la coronaire gauche. Une atteinte du pilier antérieur du ventricule gauche est possible.

L'infarctus latéral est presque toujours dû à l'occlusion de l'artère circonflexe gauche. La survenue d'un trouble du rythme au cours d'un infarctus latéral suggère, compte tenu de la vascularisation, que l'artère du noeud sinusal provient de la coronaire gauche, que l'occlusion est très proche de l'origine de l'artère circonflexe gauche. Une occlusion plus en amont atteindrait une zone richement innervée en fibres cholinergiques dont l'ischémie est responsable de réflexes vagaux, de troubles du rythme auriculaire et de bloc cardiaque.

L'infarctus postérieur est, dans 90 % des cas, dû à une occlusion de la coronaire droite. Une isché-

mie du noeud sinusal peut être responsable de mort subite. L'ischémie du noeud auriculo-ventriculaire et du faisceau de His qui accompagne très fréquemment l'infarctus postérieur est responsable de troubles de conduction auriculo-ventriculaire. Une atteinte du pilier postérieur du ventricule gauche, de la pointe du coeur, du bord postérieur du septum interventriculaire est possible.

L'infarctus septal est en général dû à une occlusion de la branche interventriculaire antérieure de la coronaire gauche. L'ischémie qui l'accompagne est responsable de l'atteinte du noeud auriculo-ventriculaire et du tronc du faisceau de His et se traduit par un bloc cardiaque complet. La perforation septale interventriculaire est presque toujours la conséquence d'une occlusion simultanée des artères coronaires interventriculaires antérieure et postérieure.

L'infarctus diffus est secondaire à un rétrécissement progressif de plusieurs branches coronariennes principales ou à une artériopathie des petites artères coronaires (diabète, maladie myocardique rhumatismale, périartérite noueuse, lupus érythémateux, amyloïdose, myocardiopathie primitive).

Il n'en demeure pas moins que, dans un certain nombre de cas, dont la fréquence actuelle ne peut être chiffrée, un infarctus du myocarde, attesté cliniquement, biologiquement et électriquement, ne s'accompagne d'aucune image de thrombose en coronarographie. Ces infarctus myocardiques sans thrombose coronarienne mettent en évidence qu'une ischémie myocardique majeure peut être due à un déséquilibre entre les demandes énergétiques du myocarde et les possibilités pour la circulation coronaire d'assurer ces besoins (297-143).

LA RELATION PRESSION - FLUX CORONAIRE

= Méthodes de mesure du flux coronaire :

- Directe : par fluxmètre électro-magnétique ou à thermistance directement appliqué sur une coronaire. Il permet une mesure du flux coronaire instantané à un endroit précis du système coronaire.

- Indirecte : Courbe de dilution d'un indicateur injecté directement dans une veine (SEVELIUS et JOHNSON, 1959) ou dans le ventricule gauche.

L'indicateur peut être le Rubidium (307), permettant une mesure du flux coronaire global et du flux coronaire effectif ; le Xénon 133 (423), le Krypton, le NO_2 (434), par application du principe de FICK où :

$$\text{Débit coronaire} = \frac{V\,NO_2}{\text{différence a-v } NO_2}$$

VNO_2 = conc. NO_2 du sang veineux x coefficient de partition entre le myocarde et le sang.

= Critique :

Elle peut porter sur la technique, la courbe pouvant être difficile à interpréter en raison d'une recirculation ou d'une altération du sang veineux mêlé par le sang artériel.

Elle porte davantage sur le fait que le taux d'extraction du Rubidium, par exemple, est variable de 40 à 70 % dans les conditions normales, que le coefficient de partition du NO_2 n'est pas le même dans les conditions normales et pathologiques, et varie en fonction du tissu ; il est, par exemple, plus grand dans le tissu adipeux pour un indicateur de haute solubilité.

Elle tient surtout au fait que ces méthodes ne permettent pas une mesure du flux coronaire global et mettent difficilement en évidence la répartition de l'indicateur dans la circulation coronaire. Ceci est surtout vrai dans le cas de l'ischémie myocardique, où le flux coronaire se caractérise par une hétérogénéité dans sa répartition, où des zones de bas débit de volume variable voisinent avec des zones de débit normal ou des zones de haut débit, du

fait d'une vaso-dilatation localisée. Ces zones de bas débit peuvent être totalement ignorées (260) et expliquent qu'on ait pu trouver peu de différences entre le flux coronaire d'un sujet normal et d'un coronarien.

= Résultats :

Le flux coronaire est phasique. Pendant la systole, l'augmentation de la pression intra-myocardique du fait de la contraction ventriculaire s'oppose au flux artériel et augmente le drainage veineux en comprimant sinus coronaire et veines cardiaques. Ceci est plus net au niveau du ventricule gauche qu'au niveau du ventricule droit. Il peut ainsi exister dans l'artère coronaire gauche un flux rétrograde pendant la phase de contraction isométrique, qui fait défaut dans l'artère coronaire droite. Pendant la diastole, il y a une élévation rapide du flux coronaire atteignant son maximum au début de la diastole, puis une décroissance progressive. Le flux coronaire est donc essentiellement diastolique (75 %) et accessoirement systolique (25 %). Ce qui explique que la diminution de durée de la diastole, lors d'une tachycardie, par exemple, entraîne une diminution relative du débit coronaire.

Asymétrie ventriculaire : Elle est due au fait que les résistances hémodynamiques sont plus élevées dans le ventricule gauche que dans le ventricule droit, du fait de la pression intra-myocardique liée à la contraction, d'une part, et que, d'autre part, la pression endocavitaire ventriculaire gauche diminue l'irrigation des couches sous-endocardiques ventriculaires gauches, tandis que la faible pression intra-thoracique rend les résistances des vaisseaux coronaires sous-épicardiques peu sensibles aux variations du flux myocardique.

Valeurs normales de repos :

- Flux sanguin myocardique : 74 à 96 ml/100 g/mn.
- Différence artério-veineuse en O_2 à travers le V.G. : 10,4 ml/100 ml.

- Coefficient d'extraction de l'oxygène : 68 %.
- Consommation d'oxygène myocardique : 8,5 ml/100 g/mn
- Flux coronaire pour le V.G. (Poids : 150 g) : 120 ml/mn.

= La relation pression - flux coronaire.

- La courbe expérimentale (372-159-112) :

La courbe de variation du flux coronaire en fonction de la pression de perfusion, pour un état donné de la fonction myocardique, affecte une allure sigmoïde : le flux est pratiquement nul pour des pressions de 20 mm Hg ; il s'élève rapidement pour des pressions de 20 à 70 mm Hg, puis beaucoup plus lentement (presque en plateau) pour des pressions de 70 à 130 mm Hg ; il s'élève à nouveau rapidement pour des pressions supérieures à 140 mm Hg.

Si on élève le niveau de la fonction myocardique, la pression de perfusion initiale s'élève, la courbe affecte la même allure, mais la pente de la courbe est plus élevée. Une diminution du niveau de la fonction myocardique, c'est-à-dire de l'effort demandé au myocarde, s'accompagne d'une diminution de la pente de la courbe.

- Courbe de variation des résistances coronaires en fonction du flux coronaire (456) :

Pour un coeur non soumis à un travail externe, les résistances coronaires chutent rapidement quand on augmente le flux coronaire de 25 à 75 ml/mn. Quand celui-ci s'élève de 75 à 220 ml/mn, les résistances coronaires ne diminuent pas, mais demeurent constantes. Sur le coeur fibrillant, entre 75 à 220 ml/mn, on observe un accroissement très modéré des résistances coronaires.

- Réaction post-ischémique (153) :

Si on abaisse brusquement la pression de perfusion par un arrêt temporaire de la perfusion, la pression de perfusion coronaire chute à zéro, puis s'élève à nouveau pour atteindre un niveau qui est

le même quel que soit le temps d'arrêt de la perfusion et quel que soit le niveau initial de la perfusion.

= Interprétation :

Comme dans tout système artériel, le flux myocardique dépend de la pression de perfusion et des résistances hémodynamiques :

$$F = \frac{P}{R}$$

La pression de perfusion est, en l'occurrence la pression aortique, et la relation globale entre pression aortique et flux coronaire se vérifie (136): quand on abaisse la pression artérielle moyenne, on observe une diminution parallèle du flux coronaire. Mais cette relation masque en fait tout le processus de l'autorégulation coronaire qui est le fait des résistances coronaires. Et cette relation entre pression de perfusion et flux coronaire (loi de Poiseuille) ne se vérifie en fait que pour une portion seulement de la courbe pression - flux coronaire. De plus, cette courbe montre à l'évidence que, pour sa portion médiane entre 70 et 130 mm Hg de pression de perfusion coronaire, le flux est indépendant de la pression de perfusion coronaire. La pression de perfusion n'est donc pas le déterminant majeur des variations du flux coronaire. De nombreux travaux (372) ont démontré que le flux coronaire est étroitement dépendant de la consommation d'oxygène par le myocarde. Ceci est seulement démontré ici par le fait que, en modifiant le niveau de la fonction cardiaque, le flux coronaire varie parallèlement en se situant à un autre niveau où il est à nouveau indépendant de la pression de perfusion.

La première portion de la courbe pression - flux coronaire montre que, dans ce segment, le flux coronaire est directement lié à la pression de perfusion coronaire. 20 mm Hg de pression paraît être la valeur la plus basse où les mécanismes vasomoteurs ne peuvent compenser la baisse de la pression de perfusion. La vaso-dilatation est, en effet,

pour ces valeurs, quasi maxima ; le flux est nul. Pour certains auteurs (112), cela correspondrait à la pression où les petites artères coronaires seraient totalement collabées.

La troisième portion de la courbe pression - flux coronaire est plus difficile à interpréter. Tout d'abord, elle se caractérise par sa variabilité d'un animal à l'autre, suivant les conditions expérimentales, notamment d'anesthésie. La valeur de 130 à 140 mm Hg paraît être celle où la vaso-constriction coronaire ne peut plus régler le flux devant un accroissement de la pression de perfusion. Là encore, on a proposé qu'à ces hauts niveaux de pression de perfusion, des volumes plus grands de tissu myocardique soient perfusés. Mais ceci est contesté (49).

Le rôle des résistances coronaires est fondamental à considérer : la courbe des résistances en fonction du flux montre que ces résistances baissent pour des valeurs basses et moyennes du flux. Pour des valeurs élevées du flux, les résistances sont pratiquement constantes. Le cas du coeur fibrillant est particulier : pour des valeurs moyennes de flux, les résistances s'élèvent très modérément. L'interprétation de cette vaso-constriction coronaire est difficile : globalement, il semble bien (49) que le stimulus dilatateur est modifié quand le flux myocardique passe de la zone de basse pression à la zone de moyenne pression. Plusieurs facteurs paraissent interférer (456) :

- La viscosité sanguine est un facteur mineur (112). Elle ne jouerait un rôle significatif que pour des valeurs très basses de pression de perfusion et de flux (HAYNES et BURTON).

- Les variations passives ou actives du calibre artériolaire jouent un rôle majeur.

. Le calibre artériolaire peut varier passivement du fait des variations de pression transmurale.

Le calibre artériolaire peut augmenter passivement du fait de l'élévation de la pression intraluminale secondaire à l'élévation du flux. Ceci rend compte au moins en partie de la chute des résistances coronaires pour les valeurs basses de pression de perfusion.

L'élévation de la pression extra-luminale, sous l'effet d'un accroissement de l'ultrafiltration tissulaire secondaire à l'élévation du flux, paraît accessoire.

Par contre, les variations de la pression extra-luminale, secondaires aux variations de la force de contraction des fibres myocardiques, paraissent jouer un rôle plus important. Mais ce facteur est minimisé quand le travail externe du coeur est maintenu constant.

. Le calibre artériolaire peut varier activement, du fait de l'état de contraction du muscle lisse vasculaire.

Celui-ci peut s'élever du fait de l'accroissement de tension secondaire à l'élévation de la pression transmurale. Ceci limiterait la chute des résistances coronaires ou même pourrait les élever.

Il peut s'abaisser du fait d'une chute de la pO_2 tissulaire due à un flux coronaire très bas. Cette vaso-dilatation active est remarquablement illustrée dans le phénomène de l'hyperhémie réactionnelle secondaire à un arrêt de la perfusion coronaire.

- Le phénomène de la vaso-dilatation post-ischémique rend mieux compte de l'importance des facteurs métaboliques (153). Deux points sont à souligner :

. la durée de l'arrêt de la perfusion n'intervient pas ;

. le degré de vaso-dilatation ne dépend pas de la valeur de la pression de perfusion initiale.

Cela signifie que la vaso-dilatation post-ischémique est toujours maxima et dépend de facteurs

uniquement métaboliques. Les expériences de perfusion de sang artériel ou veineux confirment que la pression de perfusion n'intervient pas et qu'en post-ischémie, la résistance coronaire varie peu en fonction de la pression de perfusion. Le mécanisme responsable de la vaso-dilatation post-ischémique est purement métabolique : c'est une vaso-dilatation active, due à un déséquilibre entre les besoins énergétiques du myocarde qui sont accrus et l'apport d'oxygène au myocarde qui est diminué du fait de la chute du flux coronaire et de l'hypoxémie.

= Conclusion : Les facteurs réglant le flux coronaire.

- Les facteurs nerveux : ils sont mineurs.

. Le système sympathique :

La stimulation sympathique entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque, une augmentation de la contractilité myocardique, une augmentation de la consommation d'oxygène myocardique. L'accroissement du flux coronaire qui est essentiellement diastolique est modéré (10 %) ; il est surtout dû à une diminution de durée systolique (135) et est parallèle à la consommation d'oxygène myocardique (200).

La stimulation stellaire peut entraîner une hypertension systolique qui peut être responsable d'hémorragies sous-endocardiques (273).

On sait qu'avec AHLQUIST, on distingue deux types de récepteurs adrénergiques : les alpha-récepteurs responsables de vaso-constriction et de bradycardie ; les bêta-récepteurs responsables de vaso-dilatation et de tachycardie. On a également individualisé des récepteurs gamma, correspondant aux rares fibres cholinergiques du sympathique (155) qui seraient vaso-dilatateurs (FOLKOW et SZENTIVANYI). Nous reviendrons sur ce problème des récepteurs adrénergiques. Rappelons seulement ici que c'est essentiellement en modifiant le calibre artériolaire que les substances adrénergiques agissent.

. Le système parasympathique :

Il ne joue qu'un rôle mineur. La stimulation parasympathique n'entraîne une diminution du débit coronaire que lorsqu'il y a une bradycardie.

- Les facteurs métaboliques sont majeurs.

. L'oxygène :

Son rôle est certain, mais difficile à intégrer dans l'autorégulation coronaire. HADDY fait de la tension en oxygène du tissu myocardique la clef de voûte de l'autorégulation coronaire, déterminée par le rapport Apport d'O_2 / Utilisation d'O_2 (218). Pour BERNE (31), HIRCHE et SCHOLHOLT, la pO_2 tissulaire myocardique est le centre de l'autorégulation: sa baisse vers 30-40 mm Hg, à la suite d'une hypoxémie, d'une diminution du flux coronaire ou d'une augmentation de l'utilisation de l'oxygène, entraînerait un effondrement du taux des adénine-nucléotides du tissu myocardique, une diffusion, dans le secteur interstitiel et extra-cellulaire, de l'adénine qui, à très faibles doses, est un vaso-dilatateur artériolaire, ce qui aboutirait à une augmentation du flux coronaire.

La pO_2 du sang artériel est de 100 mm Hg; celle du sang veineux est de 30 mm Hg. Il existerait une différence de pO_2 de 25 mm Hg entre le sang capillaire et les mitochondries, siège de la phosphorylation oxydative (233).

Le coefficient d'extraction de l'oxygène par le myocarde est supérieur à celui de tout autre organe (55 à 76 %). Elle est due à une différence artério-veineuse en O_2 élevée (11,4 vol. %) et à une SvO_2 basse. Il est remarquable par sa constance au cours de l'exercice. Associé au fait que les réserves du myocarde en oxygène sont très faibles, ceci met en évidence l'importance de la régulation coronaire pour assurer la consommation d'oxygène par le myocarde.

. Le CO_2 :

Son action est très indirecte (357) : l'hypercapnie entraîne une baisse du débit cardiaque et une dilatation des artères coronaires.

. Le pH :

L'acidose entraîne une baisse du flux coronaire, une bradycardie, une diminution de la force contractile du myocarde.

L'alcalose entraîne une augmentation du flux coronaire, une diminution de la différence artério-veineuse en oxygène.

KATZ et WANG attribuent ces effets à une variation du pH intra-cellulaire.

. Mais ce sont surtout les métabolites libérés lors de l'hypoxie ou de l'ischémie myocardique qui auraient le plus d'effet sur les vaisseaux coronaires. BERNE et RUBIO (33), étudiant les effets de l'hyperhémie réactionnelle à une occlusion coronaire transitoire, sur lesquels nous reviendrons, montrent qu'une dilatation maxima des coronaires est obtenue après perfusion d'adénosine à la concentration de 56 millimicromoles/100 ml de sang artériel, concentration qui est largement dépassée après une occlusion coronaire, aussi brève soit-elle. Il fait de l'adénosine l'élément le plus important de l'autorégulation coronaire après la pO_2 myocardique. Il suppose l'existence d'un tonus artériolaire basal qui serait la force du muscle lisse artériolaire, soumise à la pression artériolaire (effet myogénique) et qui serait sensible aux variations de la pO_2 artérielle et de la concentration en adénosine. D'autres facteurs, tels que l'accumulation d'acide lactique, la libération de potassium, pourraient jouer un rôle dans le mécanisme de la vaso-dilatation post-ischémique.

CIRCULATION CORONAIRE ET CONSOMMATION D'OXYGENE MYOCARDIQUE (MVO_2)

Deux points sont à souligner :

- Les réserves énergétiques du myocarde sont presque nulles. Dans les conditions anaérobies, le myocarde ne peut assurer ses performances ventriculaires que pendant quelques instants, en contractant une dette d'oxygène, faute de quoi elles s'effondrent rapidement.

- Le coefficient d'extraction de l'oxygène étant déjà très élevé (de 55 à 76 %), le myocarde ne peut assurer des besoins énergétiques accrus en l'augmentant encore davantage.

Devant des besoins énergétiques accrus, le myocarde ne peut donc les assurer qu'en augmentant l'apport en oxygène. Par deux moyens mineurs :

. Dans certaines conditions (exercice musculaire au cours d'une insuffisance coronarienne chez l'homme), on a pu observer une baisse de la saturation veineuse en oxygène coronaire, ce qui traduirait une augmentation du coefficient d'extraction de l'oxygène.

. L'acidose déplace vers la droite la courbe de dissociation de l'HbO_2 et augmente la SvO_2, ce qui favoriserait la cession de l'oxygène aux tissus (effet Bohr). En fait, déjà dans les conditions normales de pH, la pO_2 tissulaire entre 30 et 40 mm Hg fait qu'à ce niveau, la pente de la courbe de dissociation de l'HbO_2 est maxima et donc que la cession de l'oxygène aux tissus est optima. De plus, la courbe de dissociation de la myoglobine serait aussi satisfaisante à des pO_2 plus basses encore. Or, l'on sait que la pO_2 myocardique se situe entre 30 et 5 mm Hg, celle-ci étant la valeur approximative de la pO_2 mitochondriale.

= Relation entre la consommation d'oxygène myocardique et le flux coronaire.

- Certains travaux ont abouti à la conclusion

selon laquelle ce serait la pression de perfusion coronaire et non le flux coronaire qui est responsable de l'accroissement de la consommation d'oxygène myocardique.

GREGG, 1957 : en augmentant sélectivement la pression coronaire, on observe un accroissement du flux coronaire et de la consommation d'oxygène myocardique sans modification de la pression aortique, du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque.

ROSS, 1963 : pas de corrélation entre le flux coronaire et la consommation d'oxygène myocardique sur le coeur isolé de chien.

OPIE, 1965 : sur coeur isolé de rat, des variations de pression de perfusion modifient le flux coronaire, la contractilité myocardique et la consommation d'oxygène myocardique.

SALISBURY, 1962 : l'accroissement de la pression de perfusion entraîne un accroissement de la pression intra-myocardique, de la contractilité et du flux coronaire.

ARNOLD, KOSCHE, MIESSNER, WEITZERT, LOCHNER, 1968 : sur coeur battant, une élévation de la pression de perfusion de 60 à 120 mm Hg entraîne une augmentation du flux coronaire, une élévation de la pO_2 veineuse, une augmentation de la captation en oxygène, tandis que la pression télédiastolique ventriculaire gauche et la fréquence cardiaque ne changent pas. Sur coeur battant vide, une élévation de la pression de perfusion à 160 mm Hg entraîne un accroissement du flux coronaire et de la consommation d'oxygène myocardique. Sur coeur arrêté, une élévation de pression de perfusion entraîne une élévation du flux coronaire et de la consommation d'oxygène myocardique.

En tirant un argument de plus du fait que l'hypoxie entraîne une élévation du flux coronaire sans modifier la consommation d'oxygène myocardique, ils en concluent que c'est la pression de perfusion coronaire et non le flux coronaire qui détermine la consommation d'oxygène myocardique.

- En fait, il semble bien, d'une part que le flux coronaire et la consommation d'oxygène myocardique soient étroitement liés, d'autre part que la consommation d'oxygène myocardique dépend du flux coronaire jusqu'à une certaine valeur du flux au-delà de laquelle la consommation d'oxygène myocardique est constante, quelles que soient les valeurs du flux.

OPIE, 1965 : trouve un coefficient de corrélation de 0,97 entre le flux coronaire moyen et la consommation d'oxygène myocardique (397).

KAHLER, 1963 : trouve une bonne corrélation entre la consommation d'oxygène myocardique et le flux sanguin coronaire du coeur battant vide.

WEISBERG, KATZ, BOYD (530) : entre des valeurs de 10 à 110 ml/mn, un accroissement du flux coronaire entraîne une variation parallèle de la MVO_2. Le coefficient d'extraction de l'oxygène demeure alors constant. Au-delà d'une valeur de 110 ml/mn, la MVO_2 est indépendante du flux coronaire et demeure constante lors de l'accroissement du flux. On note alors une diminution de l'extraction de l'oxygène.

Ceci est confirmé par SARNOFF et coll. (445): sur un coeur isolé soumis à une pression aortique, un volume systolique et une fréquence cardiaque constants, au-dessus de 150 ml/mn de flux coronaire, la MVO_2 n'est pratiquement pas influencée par des variations du flux. Pour des valeurs basses de flux coronaire (inférieures à 100 ml/mn), on observe une diminution de la MVO_2, tandis que fréquence cardiaque, pression aortique et volume systolique demeurent constants. Pour ces valeurs, on observe une détérioration de la fonction cardiaque qui se traduit par une élévation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche.

CIRCULATION CORONAIRE ET FONCTION CARDIAQUE

Mais la MVO_2 dépend elle-même des besoins énergétiques du myocarde, c'est-à-dire du niveau de la fonction cardiaque, de sorte que l'augmentation parallèle du flux coronaire et de la MVO_2 va toujours de pair avec l'élévation d'un ou plusieurs paramètres de la fonction ventriculaire. Ainsi, OPIE (397) trouve entre 30 et 290 mm Hg de pression de perfusion coronaire, une relation linéaire entre la pression de perfusion, le flux coronaire et le pic de pression systolique ventriculaire. WEISBERG, KATZ et BOYD trouvent une relation linéaire entre le pic de pression ventriculaire gauche et la MVO_2. SARNOFF trouve une relation linéaire entre l'index tension-temps et la MVO_2.

Si la pression de perfusion coronaire ne constitue pas un facteur déterminant de la force contractile du myocarde, les expériences de perfusion de sang veineux ou de solution de Tyrode peu oxygénée (160-384) montrent que le flux coronaire a un rôle dans le déterminosme de la force contractile : ainsi, quand le flux coronaire est nul, la baisse de la force contractile du muscle papillaire isolé est beaucoup plus marquée que lorsqu'il est soumis à une hypoxie. Mais ce rôle déterminant du flux coronaire sur la force contractile est, d'une part mineur, d'autre part limité par le fait que l'élévation du flux entraîne ultérieurement un oedème (444).

Mais cela dépend encore du type de travail auquel est soumis le coeur :

- Une augmentation de tension par élévation de pression aortique entraîne une élévation parallèle de la MVO_2 et de l'index tension-temps. De même, une augmentation de la fréquence cardiaque, qui augmente l'index tension-temps, détermine un accroissement de la MVO^2 pour toutes les valeurs du flux coronaire.

- Une augmentation du travail externe du coeur modifie peu l'index tension-temps et la MVO_2

varie peu. Si l'on maintient le flux coronaire constant, une augmentation de l'index tension-temps va de pair avec une élévation de la MVO_2.

Ceci met bien en évidence qu'en l'absence d'insuffisance coronaire, la tension développée par le myocarde par minute, reflétée par l'index tension-temps, apparaît comme le facteur déterminant majeur de la MVO_2 du coeur isolé.

Un travail de BACANER et coll. (13), sur coeur isolé de chien, résume bien les interrelations entre pression-flux coronaire, MVO_2 et travail cardiaque :

- Coeur soumis à des conditions isométriques :

L'élévation ou la baisse du flux coronaire entraîne une variation parallèle de la tension développée par le ventricule gauche.

Une élévation de la pression de perfusion de 80 à 200 mm Hg, alors que le coeur est soumis à une tension de repos constante, élève le flux coronaire et augmente la tension développée par le ventricule gauche.

Une augmentation de la tension de repos entraîne une élévation de la tension développée par le ventricule gauche.

En élévant la tension de repos, un accroissement du flux coronaire entraîne une augmentation de la tension développée par le ventricule gauche.

- Coeur soumis à des conditions isotoniques :

En augmentant la précharge, un accroissement du flux coronaire entraîne un accroissement du raccourcissement du ventricule gauche (effet Starling).

Un accroissement du flux coronaire détermine une augmentation de la consommation d'oxygène et du travail cardiaque.

Un accroissement de la précharge entraîne une augmentation de la longueur de repos, une élévation du flux coronaire et de la consommation d'oxygène.

Un accroissement de la charge entraîne une élévation du flux coronaire et une baisse des résistances coronaires.

- Rapport entre flux coronaire et MVO_2 :

Une élévation du flux coronaire ou de la pression coronaire détermine une augmentation de la tension développée par le ventricule gauche et de la tension de repos, d'où une élévation du raccourcissement ventriculaire gauche ; tandis que la MVO_2 s'élève toujours, la SVO_2 s'élève, la différence artério-veineuse en oxygène baisse.

Dans les conditions d'auto-régulation coronaire, la consommation d'oxygène est proportionnelle à la tension développée par le ventricule gauche.

Il existe une relation entre la tension totale (tension de repos + tension développée par le ventricule gauche) et la consommation d'oxygène myocardique.

Quand la tension de repos est maintenue constante, il existe toujours une corrélation positive entre la tension totale, le flux coronaire et la MVO_2.

Par contre, la relation entre flux coronaire et tension totale n'est pas toujours vérifiée, quand il y a une variation de l'extraction d'oxygène par le coeur : pour des valeurs basses du flux coronaire, MVO_2 et la tension totale baissent parallèlement, l'extraction de l'oxygène augmente, la différence artério-veineuse en oxygène baisse, mais tension totale et flux coronaire peuvent être inversement reliés.

LA CIRCULATION CORONAIRE DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE AVEC ETAT DE CHOC

Elle se caractérise tout d'abord par son hétérogénéité. Et cette hétérogénéité est extrêmement difficile à saisir chez l'homme par les moyens actuels permettant de chiffrer le flux coronaire (280). La distribution du flux va varier, en effet, suivant les territoires : zones de bas débit dans le territoire

de l'occlusion coronaire, alternant avec des zones de débit normal, ou des zones où le volume de distribution du flux est accru du fait d'une vaso-dilatation réactionnelle ou du développement d'une circulation collatérale. Elle est cependant évidente dans les expériences de ligature isolée d'une coronaire chez l'animal (193). Si, pour certains auteurs (GRAYSON, 1966), l'occlusion d'une artère coronaire provoquerait un réflexe déterminant une vaso-constriction des vaisseaux collatéraux au territoire ischémié, la majorité des auteurs admettent au contraire (32) que l'occlusion d'une coronaire entraîne une hyperhémie réactionnelle avec vaso-dilatation dans les territoires adjacents à la zone ischémiée. Le flux coronaire, tel qu'il a été mesuré par un fluxmètre au niveau des artères adjacentes, est accru ; la pression intramyocardique dans le territoire adjacent à la zone ischémiée est diminuée, aussi bien sur le coeur battant que sur le coeur en fibrillation. La SvO_2 coronaire est abaissée et le flux de la grande veine cardiaque est accru. Le volume du flux sanguin collatéral interartériel, déterminé par la mesure du flux rétrograde, qui est accru dans les expériences de sténose chronique progressive d'une artère coronaire, n'est pas augmenté dans les expériences d'occlusion aiguë. Par contre, au niveau capillaire, il n'est pas exclu que le flux soit augmenté : ainsi, on a pu chiffrer à 25 % de sa valeur normale le flux sanguin assuré par les vaisseaux collatéraux au territoire ischémié, après occlusion d'une branche de la coronaire gauche.

Dans le déterminisme de cette vaso-dilatation, les facteurs métaboliques tiennent un rôle prépondérant (33) :

- La pO_2 : Si l'hypoxémie produit une dilatation au niveau du lit vasculaire du muscle squelettique, peut-être en interférant avec le métabolisme de la fibre musculaire lisse, il est peu probable qu'elle ait un effet déterminant sur les résistances coronaires. Le sang veineux coronaire est, en effet, normalement saturé au cours de l'hyperhémie réactionnelle, et de la durée de celle-ci dépend uniquement

la durée de l'occlusion coronaire.

- CO_2 et acide lactique : Leur concentration augmente dans le sang veineux efférent, mais à ces mêmes concentrations ils ne déterminent pas de vaso-dilatation quand ils sont administrés en intra-artérielle.

- Ions K : Leur administration, à des concentrations analogues à celles libérées après une occlusion coronaire, ne détermine qu'une vaso-dilatation très modérée qui se transforme en vaso-constriction à des concentrations plus élevées.

- Le rôle majeur paraît dévolu à l'adénosine (33) qui, libérée en quantités énormes après 30 à 40" d'occlusion coronaire, entraîne, à des concentrations très faibles, une vaso-dilatation majeure après sa diffusion dans le secteur interstitiel et extra-cellulaire.

Les facteurs hémodynamiques :

- Débit cardiaque : La baisse du débit cardiaque devrait, en principe, sur une circulation coronaire normale, augmenter le pourcentage de sang délivré à la circulation coronaire.

- Pression artérielle : sa chute, quelle que soit l'importance du processus de l'auto-régulation coronaire, devrait entraîner une baisse de la pression de perfusion et une baisse du flux coronaire.

- Fréquence cardiaque : La bradycardie, en allongeant la durée de la systole, devrait diminuer le flux coronaire.

Il reste à rappeler que les conditions sont toutes différentes au repos et à l'effort et que tel sujet atteint d'infarctus myocardique, dont le débit coronaire est presque normal au repos, s'effondrera à l'effort, entraînant une chute des performances ventriculaires.

Enfin, la pérennisation d'un état de choc peut empêcher toute restauration d'un débit coronaire suf-

fisant et entraîner, notamment au niveau des zones sous-endocardiques ou des territoires non touchés par l'occlusion coronaire, une ischémie secondaire responsable d'une extension de la zone infarcie.

INCIDENCES THÉRAPEUTIQUES

Le but que l'on se propose est donc d'assurer, aussitôt que possible et au mieux, un débit coronaire adéquat, soit en accroissant artificiellement la pression artérielle et, par là même, en améliorant le flux coronaire, - mais ce faisant, on accroît le travail du coeur et on risque de ne pouvoir assurer une consommation d'oxygène accrue -; soit en augmentant le flux coronaire par une vaso-dilatation maxima et un apport liquidien. Les effets des drogues sur la circulation coronaire devront donc être étudiés, du point de vue de leur effet direct sur les vaisseaux coronaires et du point de vue de leurs effets métaboliques sur le myocarde et de leurs conséquences indirectes sur le flux coronaire.

LE MÉTABOLISME DU MYOCARDE EN ISCHÉMIE

En dehors des méthodes d'analyse proprement biochimiques, enzymatiques, de marquage isotopique, l'étude du métabolisme du myocarde est actuellement basée sur la mesure des différences de concentration artério-veineuse. Application du principe de Fick, cette méthode ne permet d'évaluer quantitativement le métabolisme tissulaire d'une substance à travers un système, sa captation ou sa production que si le flux est constant à travers ce système, la concentration artérielle de la substance est constante, le niveau du métabolisme tissulaire est constant. Il faut enfin tenir compte, et ceci est particulièrement vrai pour le myocarde, que si les concentrations veineuses ne sont pas les mêmes aux différentes sorties du système, la concentration veineuse recueillie à l'une de ces sorties doit être appréciée en fonction de sa participation relative au flux sanguin total (543).

Dans les conditions normales d'aérobie, le myocarde utilise toutes les sources d'énergie disponibles : acides gras libres : 65 %, glucose : 35 %, kétones , , amino-acides, lactate et pyruvate. Ces substrats sont transfusés aux mitochondries où, par l'intermédiaire du cycle citrique de Krebs et de la chaîne respiratoire (NADH , flavoprotéines cytochromes), l'énergie est libérée sous forme d'ATP. En l'absence d'oxygène, les ions H^+ produits par ce catabolisme ne peuvent plus être acceptés et ce système se trouve réduit. Le myocarde utilise alors la voie accessoire anaérobie pour produire des composés riches en énergie (263).

CONSÉQUENCES MÉTABOLIQUES DE L'ISCHÉMIE MYOCARDIQUE

1)- La chaîne respiratoire et le cycle citrique de Krebs sont bloqués.

a)- Cette diminution du métabolisme oxydatif est reflétée par :

- la baisse des enzymes oxydatifs, GUDJARNASON trouve ainsi, après infarctus expérimental chez le chien, une baisse de 8 à 13 % du NAD, NADP, isocitrate déshydrogénase, α GPDH, GOT, malonate DH (210).

- l'élévation du rapport $\frac{NADH}{NAD}$ traduisant la baisse du potentiel d'oxydo-réduction du premier chaînon de la chaîne respiratoire. CHANCE trouve ainsi une élévation du rapport $\frac{NADH}{NAD}$ mesuré par fluorimétrie directe in vivo au cours de l'anoxie (233). GUDJARNASON trouve, chez le coronarien avec insuffisance cardiaque préexistante (209) un delta Eh qui, de positif au repos, devient négatif à l'effort. Chez le coronarien atteint d'un infarctus du myocarde préexistant, GORLIN trouve, par contre, un delta Eh qui, positif au repos, s'élève à l'effort. BING et RAMOS (37) trouvent, chez le chien, un delta Eh qui baisse, mais reste positif au cours du choc normovolémique et qui s'élève au cours du choc hémorragique.

b)- Le blocage de la phosphorylation oxydative entraîne une chute de la créatine-phosphate, de l'ATP et une augmentation de l'AMP et surtout du phosphate inorganique à partir de la créatine-phosphate.

2)- La glycolyse en anaérobie est accrue:

a)- La captation du glucose par le myocarde est accrue. Ceci serait dû, d'une part à la stimulation de l'hexokinase (272), d'autre part à un effet direct

de l'anoxie sur la perméabilité membranaire du glucose.

b)- L'accroissement du phosphate inorganique, de l'AMP stimule la phospho-fructo-kinase, ce qui abaisse le glucose 6 P et élève le fructose diphosphate.

c)- Le système phosphorylase est activé. L'anoxie, la libération des catécholamines augmentent la phosphorylase a. La phosphorylase b est activée par l'élévation de l'AMP. La glycogénolyse est ainsi accrue (541).

d)- L'anoxie pourrait avoir un effet direct sur la GAPDH. Avec la pyruvate-kinase, elle tend à empêcher la concentration des intermédiaires le long de la chaîne glycolytique (541).

Il résulte de cet accroissement de la glycogénolyse et de la glycolyse :

- une augmentation du lactate produit,
- une production anaérobie d'ATP, cependant bien inférieure à ce qu'elle aurait été en aérobie.

GUDJARNASON trouve ainsi une corrélation entre l'élévation du lactate et la chute de l'ATP réversible dès restauration des conditions aérobies.

Cet accroissement de la glycolyse est également reflété par la baisse des enzymes glycolytiques du tissu myocardique. GUDJARNASON trouve ainsi, après infarctus myocardique expérimental chez le chien, une baisse de 14 à 21 % de l'aldolase, de la LDH, de 37 % de la GAPDH.

3)- L'activité du shunt des hexoses monophosphates est accrue.

Il y a une augmentation de la G6-PDH du tissu ischémié (210). L'oxydation du glucose marqué au ^{14}C montre un accroissement de la formation de CO_2

à partir du glucose 1. C^{14} par accroissement du shunt des HMP et également une augmentation de l'activité de la G6-PDH du tissu non ischémie.

4)- La synthèse lipidique est accrue.

- Il y a une augmentation de la formation des triglycérides et une diminution de la formation des phospholipides. On observé également, après incorporation d'acétate C^{14}, une augmentation de la fixation au centre et à la périphérie de la zone infarcie.

- Cette augmentation de la formation des acides gras semble servir deux fonctions :

. régénérer le NADP nécessaire au shunt des HMP ;

. convertir le pyruvate, provenant de la voie d'Embden-Meyerhof, par l'intermédiaire de l'Acétyl-CoA, en acides gras et triglycérides.

Ces métabolites intermédiaires dans la synthèse des acides gras serviraient alors de substitut à l'O_2 et faciliteraient les voies du shunt des HMP et d'Embden-Meyerhof.

- Le taux de synthèse des acides gras est réglé par l'ATP. Il est stimulé par NADP ou NADPH, mais il est nettement inhibé par des taux élevés d'ATP. La formation des glycérides est réglée par la disponibilité des acides gras activés par l'estérification et ainsi est une fonction du taux de synthèse des acides gras et du taux d'ATP cellulaire. Les conditions les plus favorables à la formation d'acides gras et de lipides sont celles qui existent dans le muscle ischémié où il y a une chute de l'ATP, une augmentation du NADH et du NADPH (GUDJARNASON).

5)- La synthèse protéique en anaérobie.

L'accroissement de l'activité du shunt des HMP permet également la formation de ribose-5-phosphate,

nécessaire à la synthèse des acides nucléiques et à la formation du NADPH nécessaire à de nombreux processus de biosynthèse. Quatre heures après infarctus expérimental myocardique chez le chien, GUDJARNASON observe une augmentation du taux de synthèse du RNA, par incorporation de glycine 2 C^{14} dans l'anneau purine du RNA, une augmentation du RNA nucléaire, puis du RNA ribosomal nucléaire ; après quarante-huit heures, une augmentation du DNA concomitante à l'apparition des fibroblastes.

Pour WOLLENBERGER, le GAPDH pourrait jouer un rôle important dans les processus de resynthèse des acides nucléiques et des protéines du tissu ischémié.

6)- La période post-ischémique (210) :

- La chute de l'ATP et l'élévation du lactate qui traduit l'accroissement du métabolisme anaérobie sont réversibles en dix jours. Mais on n'observe pas d'augmentation du NAD ni de l'isocitrate DH qui sont des enzymes proprement mitochondriaux.

- L'élévation du taux d'ATP, dix jours après l'infarctus, peut être expliquée par une élévation du taux de phosphorylation du substrat au niveau de la GAPDH : le taux élevé de GAPDH dans le tissu infarci indiquerait que la phorphorylation anaérobie de l'ADP en ATP peut continuer à un rythme élevé dans le tissu ischémié, si le substrat glycéraldéhyde 3-phosphate peut être fourni.

Ceci pourrait être assuré en partie par une augmentation du shunt des HMP qui contrebalancerait la défaillance de la voie glycolytique. Le tissu ischémie augmenterait la production énergétique en évitant la phosphorylation du F6P en F-1-2diphosphate, qui requiert de l'ATP et en dirigeant le G.6.P vers le shunt des HMP.

- L'augmentation de l'ATP au dixième jour survient quand la plupart des enzymes oxydatifs et glycolytiques ont une activité minima et quand les

enzymes du shunt des HMP ont une activité très élevée.

La chute du lactate pourrait être associée à un accroissement de la synthèse des acides gras dans le tissu infarci, reflétant ainsi la conversion du pyruvate en acides gras.

- L'accroissement du shunt des HMP pourrait enfin favoriser la synthèse protéinique et de l'acide nucléique du tissu infarci.

LES MOUVEMENTS IONIQUES ET ENZYMATIQUES AU COURS DE L'ISCHEMIE MYOCARDIQUE

L'accroissement du métabolisme anaérobie a pour premier effet d'accroître la production d'acide lactique et d'ions H^+. Mais parallèlement, le processus d'échanges transmembranaires du Na et du K qui requiert de l'énergie est touché et il y a une perte d'ions K^+ intracellulaires. CASE et coll. (71), étudiant les effets d'une ischémie myocardique par réduction du flux coronaire, observent ainsi un efflux potassique dans le sinus coronaire, non lié aux variations de la différence artères - veines coronaires en K, secondaire à une variation de fréquence cardiaque, de pression artérielle, de température ou de pH. Cet efflux est concomitant d'une élévation très nette du lactate dans le sinus coronaire, et également d'une élévation de la pression auriculaire gauche. Il existe une corrélation étroite entre la concentration de K libéré et celle du lactate produit, et il conclut qu'approximativement 1 mEq de K est libéré quand 2 mM de lactate sont produits (Ceci en éliminant la quantité de K qui aurait pu être libérée par les globules rouges). La quantité totale de K libéré est directement liée à la durée de l'ischémie.

La mise en évidence des mouvements sodiques est plus difficile expérimentalement ; de plus, les différences artères-veines coronaires en Na peuvent être en partie attribuées au retentissement de l'is-

chémie sur les globules rouges.

La période post-ischémique se caractérise par un accroissement de la captation du K, parallèle à la restauration du flux coronaire, tandis que l'afflux de lactate se poursuit, ce qui pourrait résulter d'un washout de l'acide lactique accumulé pendant la période ischémique.

L'ischémie myocardique engendre une libération rapide d'enzymes cellulaires, dont les plus caractéristiques sont les GOT, les LDH, l'aldolase.

Il faut enfin souligner que chaque territoire myocardique est relativement indépendant des autres. Ceci peut être mis en évidence par l'étude des différences artères-veines coronaires correspondant à chacun des territoires myocardiques vascularisés par chacune des principales branches coronaires (241). On peut alors apprécier l'extraction ou la production de lactate par chaque territoire soumis ou non à des conditions d'ischémie, et mettre en évidence que la production de lactate par un territoire va de pair avec les anomalies électriques engendrées par l'ischémie et les altérations anatomiques du territoire ischémié. Mais seule la mesure des différences artères-veines coronaires en lactate, K, H^+ et enzymes s'avère concluante, les variations de concentration d'O_2, de glucose, d'acides gras libres, étant beaucoup plus influencées par les territoires adjacents au tissu ischémié (193).

CONSÉQUENCES DE L'ISCHÉMIE SUR LE COUPLAGE EXCITATION - CONTRACTION

Il est bien connu que l'anoxie provoque une diminution rapide de la contractilité myocardique, tout en laissant persister une activité électrique. Cette défaillance des mécanismes liant l'excitation cellulaire et la contractilité des myofilaments peut être actuellement expliquée par trois hypothèses :

= L'effondrement des composés riches en énergie :

L'ischémie entraîne, en effet, un effondrement de la créatine-phosphate et de l'ATP qui sont nécessaires, d'une part au raccourcissement des myofibrilles, d'autre part au fonctionnement de la pompe à calcium que représente le réticulum sarcoplasmique.

LEE et coll. (304), après occlusion coronaire chez le chien, note après quinze minutes un effondrement de la C.P. et de l'ATP sans altération des protéines contractiles et une calcaffinité diminuée au niveau du réticulum sarcoplasmique. BRYANT : une heure après ligature des coronaires, un élargissement des vésicules du réticulum sarcoplasmique. Ceci rend plus probable un effet de l'ischémie sur le pouvoir du réticulum sarcoplasmique de pomper le calcium, plutôt que sur les protéines contractiles elles-mêmes (129).

= On a proposé que le Na et le Ca entrent en compétition pour se fixer en un point de la membrane située dans une partie de la fibre myocardique qui se trouvait en contact avec le liquide extra-cellulaire. Cette compétition déterminerait la force de contraction cardiaque. Cette hypothèse est appuyée par le fait que la contractilité myocardique est proportionnelle au rapport $\frac{Ca}{(Na)^2}$.

L'ischémie myocardique, en inhibant la sortie active de Na à partir des cellules myocardiques, pourrait entraîner une accumulation d'ions Na, ce qui résulterait en une diminution de la force contractile. Mais cette hypothèse n'a pas été confirmée expérimentalement (272).

= On admet actuellement que la contraction myocardique est liée à l'interaction de deux protéines contractiles, l'actine et la myosine, et de deux protéines de modulation : la tropomyosine et la troponine. En l'absence de Ca, les deux pro-

téines de modulation empêchent l'interaction entre actine et myosine. La présence de Ca lève l'inhibition de l'interaction entre actine et myosine par le complexe troponine - tropomyosine et permet l'action de l'ATPase activée par le Mg. Le niveau de contractilité myocardique serait déterminé par le nombre de sites de troponine liée au calcium, à condition que la quantité de Ca disponible soit suffisante. L'ischémie myocardique engendrant une acidose lactique majeure permettrait aux ions H^+ de déplacer le Ca^+ lié à la troponine et diminuerait ainsi le nombre d'interactions actine - myosine.

A l'appui de cette hypothèse :

- l'abaissement du pH de 7 à 6 in vitro cause une diminution significative dans la sensibilité des protéines contractiles du Ca, de sorte qu'une quantité dix fois plus grande de Ca est nécessaire pour atteindre un niveau donné de contractilité ;

- le déplacement par l'H^+ de l'ion Ca lié à une protéine est bien connu ;

- On a proposé contre cette hypothèse le fait que l'ion H^+ pourrait également libérer le Ca du réticulum sarcoplasmique ; mais le Ca contenu dans cette structure paraît quantitativement insuffisant pour permettre une activation totale des protéines contractiles, même dans les conditions normales (271).

LE METABOLISME DU COEUR ARRÊTÉ ARTIFICIELLEMENT

- Dans des conditions aérobies (322), le contenu tissulaire en composés riches en énergie est normal : CrP, ATP sont normaux ; le rapport ATP/ADP est de 9,3 au lieu de 7,6 normalement ; le taux d'acide lactique est normal. La production énergétique n'est pas perturbée, ce qui suggère des besoins énergétiques bas.

- Dans des conditions anaérobies : le meilleur index est alors l'acide lactique qui augmente. Il y a un accroissement de l'utilisation du glucose, une baisse de la CrP , du rapoort ATP/ADP. Ceci est réversible après 50' d'anoxie.

- En comparant l'arrêt cardiaque par déprivation de calcium et par excès de potassium, on constate (406) que la glycolyse et le métabolisme oxydatif sont plus importants en arrêt cardiaque par déprivation de Ca qu'en arrêt cardiaque par excès de K.

Analogies avec les données histologiques :

L'ischémie myocardique s'accompagne, sur le plan histologique :

- d'anomalies mitochondriales en 15' à 20' :
  - . gonflement des mitochondries,
  - . désorganisation des structures,
  - . rupture des membranes mitochondriales, déplissement des crêtes mitochondriales (272) ;

- pas d'altération des protéines contractiles : actine, myosine, actomyosine, myofibrilles (271).

LA FONCTION PULMONAIRE AU COURS DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE AVEC ETAT DE CHOC

L'hypoxémie et l'alcalose respiratoire sont de constatation fréquente au cours de l'infarctus du myocarde. Leur importance dépend cependant des conditions hémodynamiques associées : la défaillance ventriculaire gauche et l'état de choc.

Le degré de l'hypoxémie est variable. MAC KENZIE (336) et coll. observent des valeurs de PaO_2 de 47 mm Hg en moyenne, avec une désaturation artérielle importante au cours de l'infarctus avec ou sans état de choc. MacNICOL (350) trouve, chez le malade atteint d'infarctus du myocarde non compliqué ou compliqué de choc, avec ou sans congestion pulmonaire, une SaO_2 moyenne entre 93 et 86 %, avec une PaO_2 de 73 à 53 mm Hg et un gradient alvéolo-artériel en O_2 de 58 à 31 mm Hg. VALENCIA et BURGESS (509) notent des valeurs moyennes de PaO_2 de 70 mm Hg chez l'insuffisant coronaire, de 65 mm Hg au cours de l'infarctus myocardique sans défaillance ventriculaire, de 55 mm Hg au cours de l'infarctus myocardique avec défaillance ventriculaire gauche. SUKUMALCHANTRA (496) trouve peu de différence entre l'insuffisant coronaire et le sujet atteint d'infarctus myocardique non compliqué, dans la SaO_2 qui est de l'ordre de 93 à 95 % et la PaO_2 qui est de 73 % en moyenne.

Cette hypoxémie s'accompagne fréquemment d'une normo ou d'une hypocapnie, d'un pH normal ou peu élevé. AYRES (12) note ainsi, sur 35 infarctus du myocarde dont la PaO_2 moyenne est de 58 mm Hg, 11 cas

d'alcalose respiratoire et 2 cas d'acidose métabolique. Les autres auteurs trouvent des chiffres de pH entre 7,32 et 7,45 (350-436), tandis que la capnie est soit normale, soit diminuée (entre 32 et 37 mm Hg), avec un CO_2T entre 21 et 23 mEq/L. Cette hypoxémie avec alcalose respiratoire suggère donc un état d'hyperventilation.

Les autres paramètres respiratoires : McNICOL note un accroissement de l'espace mort par rapport au volume courant ; VALENCIA et BURGESS, une diminution de la capacité de diffusion de l'oxyde de carbone (Dl CO).

De nombreux travaux (336-334-463) ont mis en évidence la baisse du débit cardiaque qui accompagne l'hypotension artérielle au cours de l'infarctus du myocarde avec état de choc. Nous ne retiendrons ici que ceux montrant les corrélations existant entre les paramètres circulatoires et respiratoires :

- VALENCIA et BURGESS trouvent ainsi : une absence de corrélation entre la PaO_2 et l'index cardiaque ; une corrélation significative entre la PaO_2 et le volume pulmonaire mesuré par dilution du néon ; une corrélation significative entre la PaO_2 et le Dl CO ; une corrélation faible entre l'index cardiadiaque et la Dl CO.

- SUKUMALCHANTRA : une absence de corrélation entre la $PaCO_2$ et la SaO_2.

- McNICOL : une élévation de la pression veineuse pulmonaire, mais pas de corrélation entre les signes cliniques et les anomalies biologiques (hypoxémie, élévation du gradient alvéolo-artériel en O_2).

Deux conclusions peuvent apparaître :

- l'hypoxémie ne dépend pas seulement de la baisse du débit cardiaque ;
- elle peut s'associer à un trouble de la diffusion alvéolo-capillaire.

L'épreuve d'hyperoxie (qui consiste à faire inhaler 100 % d'oxygène pendant 30 minutes) constitue la meilleure méthode pour apprécier le degré d'un shunt veino-artériel pulmonaire, car on peut considérer alors que la PO_2 alvéolaire est maxima, même dans les territoires où le rapport ventilation / perfusion est le plus bas. Le gradient alvéolo-artériel permet alors de mesurer le shunt veino-artériel pulmonaire qui, physiologiquement, est de 3 % du débit cardiaque. HARDY trouve dans l'infarctus du myocarde un shunt de 9 % et une bonne corrélation entre celui-ci et l'hypoxémie artérielle au cours d'une ventilation à l'air ambiant. MacKENZIE chiffre le shunt à 22 % en moyenne, dans l'infarctus du myocarde avec état de choc. De plus, il constate qu'il persiste en hyperoxie un gradient alvéolo-artériel en O_2 qui n'est pas attribuable à un effet shunt et qui peut être dû soit à des territoires alvéolaires hypoventilés mais perfusés, soit à un trouble du transfert de l'oxygène à travers la membrane alvéolo-capillaire. L'évolution de la PaO_2 dans le temps, pendant les épreuves d'hyperoxie, montre une normalisation progressive de la PaO_2, ce qui traduit une amélioration des conditions de ventilation/perfusion, parallèle à la restauration de l'état de choc (336).

CONSEQUENCES METABOLIQUES DE L'HYPOXEMIE

L'hypoxémie détermine, chez le coronarien :

- une diminution de la différence artério-veineuse coronaire en lactate qui devient négative ;

- une augmentation du rapport lactate/pyruvate veineux coronaire,

- sans modification du rapport lactate/pyruvate artériel coronaire.

L'hypoxémie sévère, d'une part diminue la différence artério-veineuse coronaire en O_2, la SvO_2 coronaire, d'autre part abaisse la différence artério-veineuse en lactate, tandis que le rapport

lactate/pyruvate artériel et veineux augmente, ce qui traduit un accroissement de l'utilisation de l'O_2 et du métabolisme anaérobie par les fibres myocardiques (388).

MÉCANISME PHYSIO-PATHOLOGIQUE DE L'HYPOXÉMIE

Quatre processus pourraient expliquer l'hypoxémie :

- Une hypoventilation alvéolaire : Ceci est exclu, car cette hypoxémie s'accompagne d'une alcalose respiratoire. Il n'y a pas de corrélation entre la SaO_2 et la $PaCO_2$. Il n'y a jamais d'hypercapnie. L'hypocapnie, qui s'accompagne d'un CO_2 total normal ou diminué, traduit une hyperventilation alvéolaire. Au cours de l'infarctus du myocarde avec ou sans défaillance ventriculaire gauche et état de choc, l'acidose respiratoire hypercapnique traduit toujours une bronchopathie associée.

- Une diminution du rapport ventilation/perfusion : Ce processus est certainement important, compte tenu, d'une part de la diminution du volume pulmonaire et de la corrélation significative entre l'hypoxémie et cette diminution du volume pulmonaire, d'autre part de l'augmentation de l'espace mort par rapport au volume courant. La correction de l'hypoxémie après épreuve d'hyperventilation volontaire met en évidence l'existence de territoires alvéolaires hypoventilés bien que perfusés.

- Un effet shunt : Le gradient alvéolo-artériel en épreuve d'hyperoxie permet d'apprécier le shunt veino-artériel pulmonaire qui serait de 22 % au cours de l'infarctus du myocarde avec défaillance ventriculaire gauche et état de choc. La chute du débit cardiaque paraît peu en rapport avec l'hypoxémie, comme en témoigne la corrélation non significative entre l'hypoxémie et le débit cardiaque, retrouvée par VALENCIA et BURGESS.

- Des troubles de la diffusion au niveau de la membrane alvéolo-capillaire participent certainement à cette hypoxémie, comme le montrent la réduction de la DlCO, la corrélation significative entre la PaO_2 et la DlCO et la corrélation faible entre l'index cardiaque et la DlCO. L'hypertension veineuse pulmonaire, l'oedème pulmonaire, surtout en cas de défaillance ventriculaire gauche, en constituent probablement les éléments favorisants, bien que l'on n'ait pas retrouvé de corrélation entre les signes cliniques et l'hypoxémie.

LES EFFETS DE L'HYPEROXIE

- L'inhalation d'oxygène au masque ou par sonde nasale, à des débits de 6 à 12 litres/mn et à des concentrations de 40 à 100 % au cours de l'infarctus du myocarde, détermine une élévation de la PaO_2, de la SaO_2, sans modification significative du pH et de la $PaCO_2$. On observe parfois une élévation de 3 à 4 mm Hg de la $PaCO_2$, traduisant une réduction de l'hyperventilation. Le volume d'air expiré ne change pas, de même que le volume de CO_2 expiré.

- BOURASSA et coll. (43) observent, après inhalation de 40 % d'O_2, une diminution de la fréquence cardiaque, du volume systolique, une élévation modérée de la tension artérielle par accroissement des résistances périphériques. Après inhalation de 100 % d'O_2, une diminution modérée de l'index cardiaque, une élévation nette de la pression artérielle par accroissement des résistances périphériques, tandis que le travail ventriculaire gauche ne change pas. L'extraction du lactate n'est pas modifiée.

- NEIL (388) observe, après inhalation de 100% d'O_2, une élévation de la SaO_2, tandis que la fréquence cardiaque diminue et que la tension artérielle ne varie pas. La différence artério-veineuse coronaire en lactate, en pyruvate, le rapport lactate/pyruvate veineux coronaire ne changent pas.

- SHILLINGFORD (463) observe, après inhalation

de 100 % d'O_2 chez le chien, une amélioration de l'oxygénation des zones périphériques de l'infarctus myocardique ; chez l'homme, une diminution du débit cardiaque par diminution du volume systolique et de la fréquence cardiaque, une élévation de la pression artérielle.

- SUKUMALCHANTRA distingue les effets de l'inhalation d'O_2 chez le sujet atteint d'infarctus myocardique en hypoxémie modérée (SaO_2 supérieure à 90%) et sévère (SaO_2 inférieure à 90 %).

En hypoxémie modérée, l'inhalation d'O2 à 100 % détermine :

. une élévation nette de la PaO2,

. une élévation modérée du contenu sanguin en O2,

. une baisse du débit cardiaque et du volume systolique, tandis que le transport de l'oxygène aux tissus (contenu en O_2 × D.C. × 100) ne change pas ;

. sur le plan hémodynamique : la pression artérielle, le travail ventriculaire gauche, la fréquence cardiaque ne sont pas modifiés ; les résistances périphériques augmentent.

En hypoxémie sévère : l'inhalation d'O2 à 100 % détermine :

. une élévation modérée de la PaO2,

. mais surtout une élévation importante du contenu en O_2, du D.C., du volume systolique, du travail ventriculaire gauche, de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et des résistances périphériques.

Il en conclut de l'intérêt de l'administration de l'O2 dans les cas d'hypoxémie sévère, compte tenu essentiellement des modifications hémodynamiques engendrées par l'hyperoxie.

- On sait enfin que l'oxygène diminue la pression artérielle pulmonaire, mais l'évolution de la pression artérielle pulmonaire sous oxygène au cours de l'infarctus du myocarde n'a pas été étudiée (SHILLINGFORD).

L'oxygénothérapie hyperbare à 1 ou 2 atmosphères a été tentée au cours de l'infarctus du myocarde (65). On a observé une augmentation de la pression artérielle systolique, des résistances périphériques, une chute du débit cardiaque, tandis que le rythme cardiaque et le travail cardiaque ne changent pas et que le volume systolique est variable. De plus, la lactatémie artérielle peut s'élever.

INCIDENCES THÉRAPEUTIQUES

L'utilisation de l'oxygène au cours de l'infarctus du myocarde a été controversée, compte tenu essentiellement de ses effets hémodynamiques : diminution du débit cardiaque, vaso-constriction artériolaire par effet direct ou réflexe, veino-constriction, diminution du flux sanguin cérébral, du flux coronaire, du flux sanguin rénal.

En fait, laisser le malade en hypoxémie serait diminuer l'apport d'O2 aux tissus, favoriser les conditions d'anaérobiose, aggraver l'ischémie myocardique, développer l'acidose lactique. En effet, jusqu'à des valeurs de PaO2 de 70 mm Hg, l'hémoglobine est totalement saturée. Au-dessous, à des valeurs de 30 à 40 mm Hg de PaO2, il est indispensable d'améliorer le gradient de diffusion de l'oxygène. Le travail de SUKUMALCHANTRA et coll. montre que, pour des valeurs de SaO2 inférieures à 90 %, les effets hémodynamiques de l'oxygène sont bénéfiques et justifient l'administration thérapeutique d'O2 au cours de l'infarctus du myocarde à des débits de 6 à 12 litres/mn. Il n'en demeure pas moins qu'au cours de l'état de choc, l'administration passive d'O2 n'élève pas la PaO2 et que seule l'amélioration des conditions hémodynamiques permet un meilleur apport d'O2 aux tissus périphériques. L'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare est, par contre, à exclure.

L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE DU MALADE ATTEINT D'INFARCTUS DU MYOCARDE AVEC ÉTAT DE CHOC

Le malade atteint d'infarctus myocardique avec état de choc se présente, sur le plan acido-basique : le plus souvent, en acidose métabolique, plus ou moins compensée par une alcalose respiratoire, parfois aggravée d'une acidose respiratoire ; plus rarement, en alcalose respiratoire ou en alcalose métabolique (403). KIRBY et coll (275) trouvent ainsi, sur 123 malades atteints d'infarctus myocardique avec ou sans complication : dans 60 % des cas, un équilibre acido-basique normal; dans 22 %, une acidose le plus souvent métabolique avec hypocapnie et hypobasémie, rarement respiratoire avec hypercapnie, ou mixte, respiratoire et métabolique ; dans les 18 % restants, une alcalose respiratoire. Les malades atteints d'infarctus du myocarde avec défaillance ventriculaire gauche et état de choc présentaient tous une acidose métabolique.

Quatre facteurs conditionnent, en effet, cet équilibre acido-basique :

- L'état de choc et l'anoxie qu'il entraîne. La chute du débit cardiaque, l'hypotension artérielle, la vaso-constriction artériolaire, la séquestration sanguine au niveau des capillaires déterminent une hypoperfusion tissulaire responsable d'une anoxie tissulaire et du développement d'un métabolisme anaérobie et d'une acidose lactique.

- La fonction pulmonaire.

Cette acidose métabolique est habituelle-

ment partiellement compensée par une alcalose respiratoire. L'existence d'une bronchopathie associée, l'administration d'un dépresseur respiratoire sont responsables d'une hypercapnie et d'une acidose respiratoire qui s'associent à l'acidose métabolique engendrée par le choc.

Cette alcalose respiratoire peut être indépendante de l'acidose métabolique ; due seulement à l'hypoxémie artérielle génératrice d'hyperventilation, expliquant ainsi que le malade puisse se présenter en alcalose respiratoire pure.

- La gravité de l'anoxie :

Si l'acidose métabolique est la conséquence de l'anoxie tissulaire, il n'y a pas de parallélisme entre la gravité du choc et l'intensité de l'acidose. C'est seulement en cas d'acidose extrême, avec abaissement considérable du pH et effondrement des bicarbonates que l'on observe une relation entre l'importance du choc et celle de l'acidose. Ceci est particulièrement bien illustré dans les cas d'arrêt cardiaque qui détermine très rapidement une chute du pH à des valeurs extrêmement basses.

De plus, le pH artériel n'est pas représentatif des conditions tissulaires périphériques (500). Au cours du choc, l'accumulation des métabolites acides dans les capillaires à la faveur de la stase ne s'extériorisera que secondairement lors de la restauration des conditions hémodynamiques, provoquant un wash-out de ces métabolites acides (133).

- L'équilibre acido-basique antérieur du malade et la fonction rénale.

. Une déplétion potassique, un abus de diurétiques, chez un malade traité pour une insuffisance cardiaque préexistante, peuvent constituer un facteur d'alcalose métabolique.

. L'accumulation de radicaux acides par le rein, du fait de l'insuffisance rénale secondaire à l'état de choc, paraît beaucoup plus tardive et n'entre pas dans le déterminisme de l'acidose métabolique

au cours du choc qui est pratiquement essentiellement lactique (404).

. Enfin, l'efficacité des systèmes tampons, la capacité d'excrétion des ions H^+ par le rein sont impossibles à quantifier.

- Le stade d'évolution de l'état de choc :

L'acidose métabolique du choc est souvent précédée d'une alcalose respiratoire. Cette alcalose respiratoire est transitoire, contemporaine de l'hypotension artérielle ; elle peut être indépendante de la défaillance circulatoire, seulement secondaire à l'hypoxémie artérielle. Elle permet une compensation partielle de l'acidose métabolique (403).

Au stade d'anoxie, l'acidose métabolique est prédominante. Elle s'associe à une acidose respiratoire en cas de facteurs de défaillance respiratoire associée.

Dans les cas d'arrêt cardiaque, l'effondrement des bicarbonates est très rapide. La compensation respiratoire n'existe plus. C'est dans ces cas que l'on observe les pH les plus bas.

L'ACIDOSE LACTIQUE

(403 - 366 - 98 - 316 - 115 - 306 - 500 - 404 - 399)

Dans les conditions d'aérobie, la glycolyse aboutit à la formation d'acide pyruvique qui est transformé en acétyl Co-A. Celui-ci est métabolisé dans le cycle citrique de Krebs pour aboutir à la libération de CO_2, H_2O et d'énergie.

Le dernier chaînon de la glycolyse est le système LDH :

$$\text{Lactate} + \text{NAD} \rightleftharpoons \text{Pyruvate} + \text{NADH}_2$$

Le NAD est un accepteur d'hydrogène. La réaction ne peut se poursuivre que si la forme réduite NADH est constamment reconvertible en forme oxydée NAD. Ceci grâce aux cytochromes et à l'oxygène moléculaire. La

réaction a une constante d'équilibre qui favorise la transformation du pyruvate en lactate dans le foie et dans le muscle.

$$(\text{Lactate}) = \text{Pyruvate} \cdot K \frac{NADH}{NAD}$$

En hypoxie cellulaire, la régénération du NAD à partir du NADH devient impossible. Celui-ci s'accumule, l'acide pyruvique ne peut pénétrer dans le cycle de Krebs et se trouve réduit en acide lactique. La transformation du NADH permet à la glycolyse de se poursuivre sans O_2.

L'acide lactique, dont le pK est de 3,88, ainsi produit est intégralement ionisé dès sa formation.

$$CH_3CHOH\ COOH \longrightarrow CH_3\ CHOH\ COO^- + H^+$$

Une mole acide lactique $\longrightarrow$ un ion H^+

Le lactate est repris par le métabolisme du foie, du muscle (et en particulier du myocarde). Le foie épure un tiers du lactate produit. Il est transformé en pyruvate qui suit la glycolyse aérobie hépatique et la resynthèse du glycogène hépatique.

Les membranes cellulaires étant perméables aux lactates, ceux-ci diffusent dans le secteur extracellulaire ; leur élévation est parallèle à la chute des CO_3H^- sanguins, ce qui impliquerait le tamponnement des ions H^+ par les CO_3H^-. L'effondrement des bicarbonates, l'élimination du CO_2 en excès de par l'hyperventilation permettraient aux ions H^+ de diffuser librement et d'engendrer l'acidose.

EXCESS LACTATE

En reprenant le système LDH, on peut écrire :

(1) $C_3H_4O_3 + NADHH^+ \rightleftharpoons C_3H_5O_3 + NAD$

et, en appliquant la loi d'action de masse :

(2) $(\text{pyruvate}) \times (NADH^2) = K\ (\text{lactate}) \times (NAD)$

ou encore :

(3) $(\text{lactate})_0 = (\text{pyruvate})_0 \times K \frac{(NADH_2)_0}{(NAD)_0}$

ce qui met en évidence que la lactatémie dépend de deux facteurs : la pyruvatémie et le rapport $\frac{NADH_2}{NAD}$

A condition qu'il n'y ait pas d'hypoxie, la différence de lactate au temps to et tn sera :

(4) $(\text{lactate})_n - (\text{lactate})_0 = (\text{pyruvate})_n - (\text{pyruvate})_0 \times K \frac{(NADH)_0}{(NAD)_0}$

En substituant, à partir de l'équation 3, le rapport $K \frac{(NADH_2)_0}{(NAD)_0}$ par $\frac{(\text{lactate})_0}{(\text{pyruvate})_0}$, on peut écrire :

(5) $(\text{lactate})_n - (\text{lactate})_0 = (\text{pyruvate})_n - (\text{pyruvate})_0 \times \frac{(\text{lactate})_0}{(\text{pyruvate})_0}$

Si on représente par $\hat{\Delta}L$ la valeur $L_n - L_0$ en normoxie et par ΔL la valeur $L_n - L_0$ en hypoxie, on a :

(6) $\Delta XL = \Delta L - \hat{\Delta}L$

XL est dénommé excess lactate ou encore :

(7) $XL = (L_n - L_0) - (P_n - P_0)\ (\frac{L_0}{P_0})$

Connaissant donc les valeurs normales de la lactatémie et de la pyruvatémie, et en déterminant celles d'un sujet, on peut en tirer la valeur de l'excess lactate.

Normalement : lactate artériel : 1 mEq/l.
pyruvate artériel : 0,095 mEq/l.
L/P = 10,5 (256)

FACTEURS DETERMINANT L'HYPERLACTATEMIE (405)

De par les équations 3 et 5, il apparaît que l'hyperlactatémie peut être :

- secondaire à une hyperpyruvatémie, alors que le rapport $\frac{\text{Lactate}}{\text{Pyruvate}}$ est constant ;
- secondaire à une élévation du rapport $\frac{\text{Lactate}}{\text{Pyruvate}}$ sans élévation de la pyruvatémie.

Toute augmentation du métabolisme hydrocarboné entraîne une hyperpyruvatémie :

- La perfusion de glucose, de pyruvate, l'administration d'insuline, d'adrénaline, de glucagon déterminent une hyperpyruvatémie (405 et 256).

- L'hyperventilation chez un sujet normal, l'exercice musculaire modéré chez un sujet normal déterminent une hyperlactatémie ; il n'y a pas de corrélation entre l'hyperlactatémie et le pH pendant les épreuves d'hyperventilation. Le rapport $\frac{L}{P}$ demeure pratiquement constant.

Dans les conditions d'anoxie, l'hyperlactatémie reflète une élévation du rapport $NADH_2$ / NAD et une diminution du potentiel d'oxydo-réduction cellulaire. C'est le cas de l'état de choc où les réserves cytoplasmiques en NAD sont épuisées, non régénérées à partir des formes réduites par l'intermédiaire des chaînes respiratoires.

EXCESS LACTATE ET DETTE D'O_2

Bien que les concentrations de lactate intra-

et extra-cellulaire soient différentes, la diffusibilité du lactate à travers les membranes cellulaires fait apprécier l'espace de diffusion du lactate équivalent à celui de l'eau totale : 55 à 65 %. En multipliant le taux d'excess lactate (en mEq/l) par l'eau totale, on peut chiffrer le total excess lactate. HUCKABEE, en étudiant les effets de l'exercice musculaire (254), met en évidence une similarité entre la courbe d'excess lactate et celle de la dette d'O_2, tandis que la courbe de lactatémie évolue d'une façon tout à fait indépendante, beaucoup plus en rapport avec les variations de la pyruvatémie. Or, les variations de la pyruvatémie n'ont aucun effet sur la dette d'O_2. La relation entre l'excess lactate et la dette d'O_2 peut être établie en assignant une valeur de 11,2 ml d'oxygène par mM d'excess lactate produit.

HUCKABEE montre que, chez le sujet ou l'animal soumis à une inhalation supérieure à 10 % d'O_2, elle détermine l'apparition d'un excess lactate et que cet excess lactate est proportionnel à la dette d'oxygène (255).

WASSERMAN et coll. (519) montrent que le calcul de Total excess lactate ne permet d'apprécier que 10% de la dette en O_2, et ceci dépend encore de l'importance du travail soumis.

Ceci est confirmé par KNUTTGEN (278), qui trouve que la dette en O_2 dépasse quantitativement l'équivalent en O_2 de l'excess lactate et du $\triangle$ lactate.

Il faut, en effet, diviser la dette en O_2 en deux phases : l'une alactique, l'autre lactique. La détermination du total excess lactate ne permet d'apprécier que la phase lactique de la dette d'O_2. Les mécanismes responsables de la restauration d'une dette d'O_2 comportent, en effet :

- la conversion du lactate en pyruvate ;
- la régénération de l'HbO_2 ;
- la restauration à leurs valeurs de base de l'ATP et des composés riches en énergie ;

- la restauration de la pO_2 tissulaire ;

- l'oxydation des coenzymes réduits de la chaîne respiratoire ;

- la restauration à sa valeur de base de l'HbO_2 du taux veineux.

La simple détermination de la lactatémie ou du rapport L/P est insuffisante pour apprécier la participation anaérobie à la dette d'O_2.

ZBOROWSKA-SLUIS et coll. (542) montrent, au cours de l'hyperventilation chez le chien, une hyperlactatémie, une hyperpyruvatémie et une élévation du rapport lactate/pyruvate au cours de l'hyperventilation prolongée. De plus, l'hyperlactatémie peut être due à une réduction du métabolisme du lactate par le foie, ou à une libération de lactate par les globules rouges. Enfin, l'inhalation de 5 % de CO_2 détermine une accentuation de la VO_2, tandis que le pH baisse, la pCO_2 s'élève, le rapport L/P baisse. Ceci traduit une stimulation des métabolismes oxydatifs et non la restauration d'une dette d'O_2.

De même, l'anémie (389) peut être responsable d'une élévation du rapport L/P.

Enfin, la baisse du pH peut déprimer l'hyperlactatémie, l'hypocapnie peut élever l'hyperlactatémie (63).

VALEUR DE L'EXCESS LACTATE AU COURS DE L'ETAT DE CHOC

Bien que critiqué quant à sa valeur pour apprécier la dette en O_2, la détermination de l'excess lactate constitue cependant un moyen pour juger du degré du métabolisme anaérobie et donc, dans une certaine mesure, de l'hypoxie tissulaire au cours de l'état de choc.

GUYTON et CROWELL trouvent ainsi une relation étroite entre la dette d'O_2 et la sévérité du choc

reflétée par le taux de mortalité. BRODER et WEIL trouvent de même une relation entre l'excess lactate et la gravité du choc reflétée par le taux de mortalité (57). Il paraît, en tout cas, bien établi que l'existence d'une acidose lactique est le témoin d'une anoxie grave et que des taux de lactatémie à 9 mEq/l. sont associés à une lourde mortalité (de l'ordre de 90 %).

La mise en évidence d'une acidose lactique constitue donc un impératif majeur au cours d'un état de choc, qui peut se traduire cliniquement par une hyperventilation, mais surtout biologiquement par une acidose métabolique avec :

- effondrement des bicarbonates,
- négativation du BE,
- effondrement du pH,
- baisse de la pCO_2,
- la kaliémie peut s'élever,
- surtout une élévation du trou anionique (par remplacement dans la colonne des anions des bicarbonates par les lactates) $(Na + K) - (Cl^- + CO_3H^-)$ qui normalement est de 10 à 15 mEq/l et qui passe à 20 à 30 mEq/l.,
- enfin, le dosage de l'acide lactique dans le sang artériel la montre élevé à plus de 7 mEq/l.

INCIDENCES THERAPEUTIQUES

Le développement d'une acidose lactique constitue un élément majeur dans la mortalité du malade en état de choc. Jusqu'à des taux de 7 mEq/l., on a pu montrer que la situation était réversible. Le tamponnement de cette acidose par le bicarbonate ou le Tham constitue donc un élément majeur du traitement. Mais seule la restauration de la perfusion tissulaire permettra une meilleure oxygénation des tissus et une réduction de l'anoxie.

LES CONSEQUENCES DE L'ACIDOSE

Il est bien connu depuis longtemps que l'acidose détermine une diminution de la fréquence cardiaque, de la contractilité myocardiaque et un accroissement du flux coronaire. On a également mis en évidence une diminution de la pression ventriculaire gauche, une diminution du dp/dt et un accroissement des résistances périphériques (66) réversibles après correction de l'acidose par des bases tampons.

THROWER et coll. (507) mettent également en évidence une baisse de la force contractile ventriculaire mesurée par jauge de contrainte, réversible également après correction de l'acidose par le Tham.. L'acidose métabolique détermine une chute du débit cardiaque, l'acidose respiratoire, un accroissement du débit cardiaque.

L'acidose métabolique détermine également une diminution du volume plasmatique, une hémoconcentration avec élévation du chiffre d'hématocrite, une diminution de la capacité de transport de l'O_2 par le sang avec une élévation de la différence artères-veines en O_2. Pour des chiffres extrêmes de pH, on observe une augmentation du volume des globules rouges qui peut être responsable d'une hématocrite à 80, voire à 90 %. L'acidose va de pair avec une hypocapnie et une diminution de la capacité du sang de transporter le CO_2 (507). DARBY et coll. (108) montrent que l'acidose métabolique détermine une stimulation adréno-sympathique. De nombreux travaux ont montré que l'acidose diminue l'efficacité des catécholamines (NAHAS, POYART, CAMPBELL), ce qui entraînerait une augmentation des besoins en catécholamines, d'où un épuisement des réserves (DARBY). L'efficacité des catécholamines est restaurée après correction de l'acidose par le Tham.

DOWNING, TALNER et PARDNER concluent cependant sur le coeur isolé de chat que l'acidose ne détermine qu'une réduction minime de la contractilité ventri-

culaire gauche et pas de diminution de l'effet inotrope des catécholamines. Ils observent, par contre, une baisse des résistances périphériques et une élévation des résistances pulmonaires (131). Ils attribuent, par contre, un rôle beaucoup plus important à l'effet potentialisateur de l'hypoxie et de l'acidose (132) et observent ainsi une diminution de la pression artérielle systémique lors de l'hypoxie, un débit cardiaque peu changé pour des SaO_2 de 60 %, une élévation du débit cardiaque pour des SaO_2 inférieures à 60 %, et une diminution de fonction cardiaque pour des SaO_2 de 25 %. L'association d'une hypoxémie et d'une acidose détermine une réduction de la fonction cardiaque beaucoup plus marquée que lors d'une hypoxémie sans acidose. De même, la diminution de l'efficacité des catécholamines en acidose n'apparaîtrait que lors d'une hypoxie associée.

Sur l'activité électrique cardiaque : l'acidose détermine une baisse de quelques millivolts du potentiel de repos, une diminution de la vitesse de conduction, et une diminution de rapidité du pic du potentiel d'action (513).

GELET et coll. (171), étudiant les effets de l'acidose sur la performance et le métabolisme du coeur anoxique (coeur isolé de rat, méthode de Langendorf), observent l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire en cas d'anoxie, une dépression de l'activité du pace-maker auriculaire et nodal, de la conduction auriculo-ventriculaire, du rythme idio-ventriculaire encore plus marquées pour des pH bas. Sur le plan hémodynamique : une diminution du dp/dt UG, de la pression ventriculaire gauche, de la fréquence ventriculaire gauche, une élévation modérée de la pression télédiastolique ventriculaire gauche. Sur le plan biochimique, à pH 6,6, une inhibition de la phospho-hexo-isomérase et de la phospho-fructokinase aboutissant à un arrêt de la glycolyse.

KATZ explique la diminution de la contractilité myocardique ainsi : l'amélioration de la glycolyse

au cours de l'ischémie myocardique entraînerait une production d'acide lactique et une diffusion intracellulaire d'ions H^+. Ceux-ci entreraient en compétition avec les ions Ca^+ au niveau des protéines de modulation, troponine et tropomyosine, qui permettent l'interaction actine - myosine, déplaceraient les ions Ca^+, et diminueraient ainsi les sites d'interaction actine - myosine (171). On a aussi proposé que les ions H^+ pourraient affecter le mécanisme d'échange ionique au niveau de la pompe K, ce qui aboutirait à une libération d'ions K, fréquemment observée au cours de l'ischémie myocardique.

LES CONSEQUENCES DE L'ALCALOSE

STREISAND et coll. (483) observent, après induction d'une alcalose respiratoire chez le chien, un accroissement de 47 % de la contractilité (dp/dt) et un accroissement de 197 % lors d'une alcalose métabolique induite par administration de bicarbonate de soude. Les résistances périphériques ne changent pas pendant l'alcalose respiratoire, elles s'élèvent pendant l'alcalose métabolique.

KATZ et WANG observent une diminution initiale de la tension isométrique développée. CLANCY et coll. (84), une réponse diphasique avec une diminution initiale suivie d'un accroissement de l'amplitude des contractions. Ces variations seraient en rapport avec les modifications du pH intra-cellulaire : l'acidose intra-cellulaire accroîtrait la contractilité myocardique. GEORGE et coll. (173), étudiant les effets de l'hyperventilation, observent une augmentation de la calcémie, une élévation des phosphates organiques érythrocytaires et une diminution du volume globulaire. Cet accroissement des phosphates érythrocytaires compenserait partiellement la perte des bicarbonates érythrocytaires pendant l'hyperventilation.

LA COURBE DE DISSOCIATION DE L'HÉMOGLOBINE ET LE 2.3.DIPHOSPHO-GLYCÉRATE

On sait que l'hémoglobine est constituée d'une molécule centrée sur un Fer hexavalent, dont 4 valences sont liées à l'azote de quatre noyaux pyrolliques, l'ensemble formant une structure tétra-pyrollique plane appelée hème, dont une valence sert à la liaison avec la globine par l'intermédiaire de l'histidine, et dont la dernière valence est libre, pouvant se lier d'une façon labile avec l'O_2. La globine est une longue chaîne d'acides aminés dont les chaînes latérales possèdent une extrémité hydrophile ou hydrophobe. Les forces qu'engendrent ces propriétés imposent à la globine sa configuration spatiale. Cet ensemble constitue le monomère, c'est-à-dire l'élément fondamental de l'hémoglobine.

L'hémoglobine est, en fait, constituée de deux monomères à globine α et de deux monomères à globine β.

GUIDOTTI considère que l'unité structurale et fonctionnelle de l'hémoglobine est le dimère $\alpha - \beta$. L'oxygénation de l'une des chaînes entraînerait une déformation de sa configuration spatiale. Cette déformation est imposée à la deuxième chaîne du dimère qui voit augmenter son affinité pour l'O_2. Le tétramère désoxygéné se transforme alors en tétramère hybride formé d'un dimère oxygéné et d'un dimère désoxygéné. Ce tétramère hybride est instable. Les déformations du dimère oxygéné vont imposer celles du second dimère qui verra son affinité pour l'O_2

augmenter. Ainsi se trouvera formé un tétramère oxygéné. L'interaction entre deux chaînes d'un même dimère est très puissante, indépendante du milieu. L'interaction entre les deux dimères d'un tétramère est beaucoup moins puissante et dépendante du milieu.

BENESCH a une conception très proche de celle-ci et considère deux états de l'hémoblogine : celui de l'hémoglobine déoxygéné dont l'affinité pour l'oxygène est réduite; celui de l'hémoglobine oxygénée, quand elle n'est pas encore liée à l'O_2 dont l'affinité pour l'O_2 est forte.

Interaction hème - hème : Le dimère oxygène serait donc un produit intermédiaire, labile, qui ferait passer les molécules d'hémoglobine d'un état d'affinité réduite pour l'O_2 à un état d'affinité élevée. HILL, en 1910, a exprimé cette interaction par une équation qui se vérifie pour la partie moyenne de la courbe de dissociation de l'HbO_2 (entre 98 et 20 % de SaO_2). Cette interaction hème - hème explique la forme sigmoïde de la courbe de dissociation de l'HbO_2 (la forme hyperbolique de la courbe de dissociation de la myoglobine).

= Les déplacements de la courbe de dissociation de l'HbO_2 (9) :

Le critère utilisé est habituellement la P50, c'est-à-dire la pression partielle d'oxygène pour laquelle 50 % de l'Hb se trouve saturé en O_2 (ou encore la PCO_2). Elle est normalement de 24 mm Hg pour l'hémoglobine (de 6 mm Hg pour la myoglobine). A une pO_2 de 100 mm Hg , 98 % de l'hémoglobine se trouve saturée en O_2, 94 % de la myoglobine se trouve saturée en O_2.

- Le pH :

L'acidose déplace la courbe de dissociation de l'HbO_2 vers la droite, ce qui augmente la P50, c'est-à-dire que la cession de l'O_2 aux tissus est supérieure.

Ceci est exprimé sous le terme d'effet Bohr :

Facteur Bohr = $\frac{\Delta \log PO2}{\Delta pH}$ à 46 et 54 % de SaO2

L'alcalose déplace la courbe de dissociation vers la gauche.

- La pCO2 a un effet propre, indépendant du pH. Le passage de 0 à 30 mm Hg de pCO2 a le même effet qu'une variation de température de 10 degrés. Le CO_2 a en effet un effet spécifique (MARGALIA) aboutissant à la formation de composés carbaminés.

- La température :

L'hyperthermie déplace la courbe vers la droite.

L'hypothermie déplace la courbe vers la gauche.

- Les sels : ClK, ClNa, SO_4Na_2, CO_3HNa :

Leur élévation détermine une diminution de l'affinité de l'Hb pour l'O2.

= Les phosphates inorganiques et la libération de l'O2 par l'Hb :

- La réaction DPG - Hb :

Deux travaux fondamentaux, ceux de BENESCH et BENESCH, CHANUTIN et CURNISH, (22 et 74) ont montré que l'affinité d'une solution d'Hb pour l'O2 peut être réduite par son interaction avec les phosphates inorganiques. Le 2.3.DPG et l'ATP se combineraient d'une façon réversible avec l'Hb réduite, déplaçant la courbe de dissociation vers la droite. Ces composés n'ont aucune influence sur les autres propriétés allostériques de l'Hb telles que l'interaction hème-hème ou l'effet Bohr. Le rôle du DPG dans la régulation de la courbe de dissociation de HbO_2 pourrait être quantitativement le plus important, car sa concentration dans le GR est quatre fois supérieure à celle de l'ATP. Le fait que l'ad-

dition de DPG en concentrations égales à celles des phosphates organiques effectifs dans le GR déplace la courbe de dissociation de l'O2 de l'Hb libre vers celles du sang total confirme cette hypothèse.

Le DPG est présent dans le GR humain en concentration approximativement équimolaire à celle de l'Hb :

La mesure directe de la liaison du DPG à l'Hb confirme que cet ester phosphaté est lié dans un rapport de 1/1 avec l'Hb. De plus, dans les conditions physiologiques, le DPG est lié à l'Hb déoxygénée et non à l'Hb oxygénée. La liaison de l'O2 et du DPG à l'Hb serait ainsi compétitive, de telle sorte que l'on peut écrire :

$$Hb\ DPG + O_2 \rightleftharpoons HbO_2 + DPG$$

Cette réaction a une constante de dissociation qui est analogue à celle calculée à partir du déplacement de la courbe de dissociation par adjonction de DPG.

L'affinité préférentielle du DPG par l'Hb déoxygénée explique énergétiquement la diminution de l'affinité de l'Hb pour l'O2 en présence de DPG.

De plus, tandis que les chaînes α ne réagissent pas avec le phosphate organique, les chaînes β se lient au DPG dans une proportion de 1/4 mole de DPG pour une chaîne β, aussi bien dans les formes oxygénées que déoxygénées. Ceci tient au fait que, contrairement aux chaînes α, les chaînes β non seulement existent en tétramères, mais encore ces tétramères maintiennent une conformation déoxygénée. Du fait de la remarquable stochiométrie de la réaction, c'est-à-dire une mole de DPG pour un tétramère d'Hb, il résulte que le DPG est lié à l'Hb déoxygénée et ceci dans la partie centrale de Hb, qui contient les résidus des amino-acides dont l'entrée, qui est de 5 Å pour l'HbO2, est beaucoup plus large pour l'Hb réduite et permet la liaison entre le DPG et le tétramère Hb dans sa conformation déoxygénée.

Valeurs normales :

2.3.DPG sujet normal : 4082 mμmoles/ml de GR. (398)
12,4 μmoles/ g d'Hb (305)
186 à 309 μg P/ml globules R. (512).

DPG ET METABOLISME GLUCIDIQUE DU GLOBULE ROUGE

Le DPG existe en concentrations nettement supérieures à celles de l'ATP uniquement dans le globule rouge. Sa formation provient, par la voie d'Embden-Meyerhoff, de la conversion du 1.3.DPG en 2.3.DPG, catalysée par la diphospho-glycérate mutase.

Pour BENESCH, le 2.3.DPG, plutôt que le système LDH, paraît être le principal chaînon terminal du métabolisme glucidique dans le globule rouge. RAPPOPORT et NIERADT estiment que 90 % du glucose est converti en 2.3.DPG. DISCHE (1941) a montré que le 2.3.DPG, dans des concentrations physiologiques, inhibe l'hexokinase du GR. De plus, la synthèse du DPG serait aussi limitée par l'extrême sensibilité de la diphospho-glycérate mutase à une inhibition. Enfin, la liaison spécifique de la 2.3.DPG à l'Hb déoxygénée, contrecarrerait l'effet inhibiteur de ce produit par sa propre synthèse. Ce mécanisme de feed-back explique que le degré d'oxygénation de l'Hb dans le GR règlerait le taux de DPG qui, en retour, contrôlerait la distribution de l'O2 libre et liée à l'Hb.

L'hypothèse selon laquelle le DPG se lierait uniquement avec l'Hb déoxygénée est confirmée par le travail d'ASAKURA qui trouve que le taux de la glycolyse et le taux de formation du 2.3.DPG sont les mêmes pour des suspensions de GR dans l'O2 et dans le CO et qu'il augmente d'une façon significative dans le NO2.

DPG ET ACIDOSE

ASTRUP montre que le taux du 2.3.DPG dans le GR est diminué en acidose et élevé en alcalose.

OSKI et coll. (398) trouvent, chez le sujet en acidose hypercapnique, qu'il n'y a pas de corrélation entre le taux de DPG et le degré de cette acidose hypercapnique.

BENESCH confirme (23) qu'une baisse modérée du pH des GR abaisse profondément les taux de DPG. Ceci survient aussi bien dans l'acidose expérimentale que quand le sang a été stocké in vitro dans des conditions acides.

RAPPOPORT a montré que le DPG quitte les GR dans des conditions d'acidose, ceci également in vitro au cours de l'acidose expérimentale par $ClNH_4$. BENESCH attribue à l'hyperventilation observée au cours du coma diabétique acido-cétosique, un rôle dans la restauration du taux normal des GR de ces sujets.

TRANSPORT IONIQUE ET DPG

Pour BENESCH, il est probable que le transport ionique à travers la membrane du GR puisse être dépendante de la liaison du DPG à l'Hb déoxygénée. Ceci est suggéré par l'augmentation du transport Na dans les conditions où l'Hb est présente dans sa forme déoxygénée, mais non dans sa forme oxygénée ou carbaminée (22).

DPG ET AFFINITÉ DE L'O_2 POUR L'Hb

Le DPG se lierait ainsi à l'Hb réduite, réaction qui inhiberait la liaison avec l'O2, mais qui faciliterait sa libération à des pO_2 physiologiques. (23). Le DPG agirait ainsi comme un cofacteur essentiel du transport de l'O2. Comme l'affinité de l'Hb

pour l'O_2 et les phosphates organiques est réciproque, le mécanisme serait analogue à l'effet Bohr classique qui est dû à la liaison réciproque de l'O2 et des ions H^+ par l'Hb réduite.

GARBY confirme cette hypothèse en montrant que le 2.3.DPG forme un complexe avec l'Hb déoxygénée purifiée et ce faisant réduit l'affinité de l'Hb pour l'O2.

AKERBLOM, DE VERDIER, GARBY et HOFMAN trouvent une relation linéaire entre la P60 et la somme des concentrations de DPG et d'ATP dans le sang conservé.

LE DPG DANS LES CONDITIONS PATHOLOGIQUES

Ces faits sont confirmés par les observations faites dans de nombreuses conditions physiologiques et pathologiques.

- Différence d'affinité pour l'O2 du sang foetal et maternel :

La concentration en DPG de ces deux sangs n'est pas significativement différente, mais l'affinité du DPG pour l'Hb réduite foetale est moindre que pour l'Hb réduite adulte. Le cofacteur conférerait donc une plus faible affinité pour l'O2 du sang adulte comparé au sang foetal. Ce qui expliquerait la facilitation du transport de l'O2 du sang maternel au sang foetal. (23).

- Effet de l'altitude :

LENFANT trouve une augmentation rapide et substantielle du DPG avec une demi-vie de 6 h. , en altitude. Ceci est réversible dès le retour à des pressions barométriques normales. L'élévation du DPG corrèle bien avec la baisse de l'affinité de l'O2 dans le sang observé à haute altitude. La rapidité de la réponse du DPG suggère que ce serait un facteur majeur dans l'adaptation en altitude (23 et 34).

- La déficience en pyruvate kinase constitue un cas extrême :

Dans ce cas, du sang contenant 9 g/100 ml d'Hb libère autant d'O2 que du sang contenant 15 g/100 ml d'Hb. Ceci s'associe à une élévation de 80 % du DPG et à une augmentation de la P50 de 26 à 38 mm Hg. Dans l'augmentation de l'activité de la pyruvate kinase, l'Hb est élevée, alors que le DPG est bas. Cette relation inverse entre Hb et DPG représenterait un moyen de maintenir un apport d'O2 normal aux tissus.

- Au cours des anémies :

La courbe de dissociation de l'HbO2 est déplacée vers la droite et ceci va de pair avec une augmentation du taux des phosphates organiques (119 et 305).

WEATHERALL : les polycythémies associées à des hémoglobinopathies ont une affinité accrue pour l'O2. Pour BENTLER, le DPG pourrait affecter la régulation de l'érythropoïèse (34) : des altérations de la courbe de dissociation de l'HbO2 peuvent être responsables d'anémie ou de polycythémie. Un déplacement vers la droite augmente la proportion d'O2 libérée par l'HbO2 et traduit une élimination de l'affinité de l'Hb pour l'O2. Le déplacement vers la droite favoriserait l'anémie. Un déplacement de la courbe vers la gauche diminue la proportion d'O2 libérée par l'HbO2 ; il traduit une augmentation de l'affinité de l'Hb pour l'O2. Elle favoriserait la polycythémie.

DE VERDIER (305) confirme cette hypothèse en considérant, dans ces mécanismes compensateurs de l'anémie, l'augmentation de la concentration d'Hb par stimulation de l'érythropoïèse, l'augmentation du flux sanguin, la translation de la courbe de dissociation de l'HbO2 vers la droite permettant une meilleure union de l'O2 aux tissus.

- Dans les broncho-pneumopathies chroniques avec hypoxémie, dans les syndromes de bas débit cardiaque :

Dans l'hypoxémie secondaire à une broncho-pneumopathie chronique, on observe une polyglobulie et un déplacement à droite de la courbe de dissociation de l'HbO_2. Ceci permettrait aux GR de délivrer de l'O2 sans grande chute de la pO_2 tissulaire. Cependant, une translation à droite trop importante de la courbe de dissociation de l'HbO2 empêcherait les GR de capter suffisamment d'O2 dans les poumons (34). Dans ces mêmes cas, les GR répondraient par une augmentation du taux de DPG, facilitant ainsi la délivrance de l'O2 aux tissus (23).

- Dans le sang conservé en milieu acide (ACD):

La courbe de dissociation de l'HbO_2 du sang conservé en ACD est déplacée à gauche. Le sang conservé est fortement déplété en DPG en deux semaines. Les GR transfusés perdraient donc la capacité de délivrer de l'O2 aux tissus en quelques heures. Une transfussion massive après hémorragie massive par du sang conservé plus de deux semaines entraîne une anoxie tissulaire. De tels sujets meurent et ceci peut être attribuable au fait que les GR transfusés ne peuvent délivrer leur O_2 aux tissus (34).

L'administration d'une faible quantité de sang conservé dans des conditions ACD et donc déplété en DPG, entraîne un retour à la normale en 24 h. du taux de DPG par une synthèse de novo de DPG à partir du glucose et du phosphate chez le receveur (23).

- Dans l'insuffisance cardio-pulmonaire :

VALERI et coll. (512) trouvent une corrélation étroite entre la créatine des GR et la masse des GR, entre le 2.3.DPG et la masse des GR, entre le 2.3.DPG et la créatine, pas de corrélation entre le taux d'acide lactique et la masse des G.R.. Ils observent également une créatinurie réversible dès la restauration des conditions cardio-respiratoires. Ils proposent, compte tenu de la difficulté du dosage du 2.3.DPG, de le remplacer par le dosage de la créatine qui aurait la même valeur que le DPG comme test d'anoxie tissulaire.

Conclusion : Valeur du DPG comme test d'hypoxie tissulaire.

Le DPG apparaît ainsi comme un index du degré d'affinité du sang pour l'O2 ou encore comme un index d'hypoxie tissulaire. Dans les syndromes de bas débits cardiaques, le déplacement de la courbe de dissociation de l'HbO2 vers la droite, parallèle à l'élévation du DPG, traduirait une cession accrue de l'O2 aux tissus, et un mécanisme compensateur pour assurer le maintien de la pO2 tissulaire (305 - 141 - 459 - 398).

LA CONSOMMATION D'OXYGÈNE PAR LE MYOCARDE

MÉTHODES DE MESURE - VALEURS NORMALES

- La consommation d'oxygène par le myocarde est déterminée par le produit du débit coronaire et de la différence de concentration en O2 du sang coronaire artériel et veineux :

MVO_2 = Q coronaire × diff. a.-v. O_2 coronaire.

- Valeurs normales :

. Coeur arrêté par K ou par chélateur du Ca: 1,2 à 1,4 ml/mn/100 g (488).

. Coeur battant dans des conditions basales: 8 à 15 ml/mn./100 g, ce qui représente 12 % de la VO2 corporelle.

. La captation de l'O2 par le coeur est supérieure à celle de tout autre organe, proche de 70 %, alors que celle de l'organisme entier est de 20 %.

. Elle est exprimée par :

- une différence a.-v. coronaire en O2 élevée : 11,4 vol. % ;
- une saturation veineuse coronaire en oxygène basse, de 5 à 8 %.

FACTEURS ASSURANT LA MVO_2
(445 - 8 - 530 - 233 - 231)

Nous ne reviendrons pas sur les facteurs qui assurent l'apport de l'O2 au myoarde. Rappelons

seulement :

- que c'est essentiellement en modifiant le débit coronaire et le calibre artériolaire que le myocarde assure ses besoins en O2.

- Accessoirement, intervient une variation de l'extraction de l'O2 par le myocarde.

. Cette extraction est relativement constante. De nombreux travaux ont montré qu'en faisant varier la SaO_2 coronaire, la différence artère-veine coronaire en O2 varie peu et est reliée linéairement à la SaO_2 coronaire. Autrement dit, le pourcentage d'extraction par le myocarde reste pratiquement constant (233).

. Ce n'est que dans des conditions exceptionnelles que ce coefficient d'extraction augmente, avec baisse de la SVO2 coronaire :

- au cours d'une épreuve d'effort dans l'insuffisance coronarienne,
- sous l'effet de catécholamines (233).

- Plus accessoirement encore, intervient l'effet Bohr, c'est-à-dire la cession accrue de l'O2 aux tissus sous l'effet de l'acidose qui déplace la courbe de dissociation de l'HbO2 vers la droite.

FACTEURS DETERMINANT LA MVO2 (445 - 488)

Nous étudierons ici essentiellement les facteurs qui conditionnent le niveau de la MVO2. Ils sont au nombre de cinq :

- la tension myocardique, qui dépend de :

  la pression ventriculaire,
  le volume intra-ventriculaire,
  la masse myocardique ;

- l'état contractile du coeur caractérisé par la relation force - vélocité et en particulier par la V max. ;

- la fréquence cardiaque qui détermine la tension cumulative développée ;

- le métabolisme basal du myocarde ;

- le travail externe du coeur, c'est-à-dire l'énergie associée du raccourcissement pour une charge donnée.

LA TENSION INTRA-MYOCARDIQUE

RHODE (1912) a mis en évidence une relation entre le produit de la pression de pulsion et la fréquence et la MVO2.

HILL, sur le monde squelettique, a montré que la production totale de chaleur dans une contraction tétanique est une fonction linéaire de la tension développée.

EVANS (1915) et MATSUOKA ont montré qu'une augmentation de travail due à un accroissement de pression artérielle est relativement plus importante qu'une augmentation de travail due à un accroissement du volume systolique.

LAPLACE a montré que la tension initiale du coeur varie comme le produit de la pression intra-ventriculaire et le rayon des cavités cardiaques. De telle sorte que la pression endocardiaque ne serait une mesure de la tension que si le volume du coeur n'est pas modifié.

SARNOFF et coll. (446) ont montré la relation entre la MVO2 et la tension développée en utilisant l'index tension-temps, c'est-à-dire de produit du pic de pression ventriculaire par la fréquence cardiaque. Ainsi, sur le coeur isolé, SARNOFF démontre que, lorsque la pression varie, l'augmentation de la MVO2 est parallèle à l'élévation de la pression aortique. Quand le flux varie, on observe une augmentation modérée de la MVO2. Quand la pression aortique s'élève, on a une augmentation de la MVO2 pour tous

les niveaux du débit cardiaque. Une augmentation de fréquence détermine une élévation de la MVO2. Il en conclut que la pression aortique ou la tension myocardique développée est le principal déterminant de la MVO2 : l'élévation de la MVO2 est fonction de l'accroissement de pression systolique ; le produit pression systolique moyenne par la durée de la systole, c'est-à-dire l'index tension-temps (TTI), exprimé en mm. Hg sec. (index de la tension développée par le myocarde), apparaît comme le principal déterminant de la MVO2.

On a pu également démontrer (445) que la tension murale ventriculaire est une fonction directe du rayon intraventriculaire et de la pression, et est inversement liée à l'épaisseur de la paroi ventriculaire.

$$T = \frac{PR}{2\ h.}$$

La tension du mur ventriculaire apparaît ainsi comme un meilleur déterminant de l'utilisation de l'énergie myocardique que la pression développée.

. Rôle du temps de tension :

MONROE a montré que c'est le développement et non le maintien de la tension qui est le premier déterminant de la MVO2. Cependant, la durée de contraction peut, dans certains cas, prendre une part importante de la MVO2.

. Travail de l'élément contractile :

La tension développée peut être exprimée en travail de l'élément contractile. L'élément contractile (CE) du myocarde est caractérisé par la relation force - vélocité, l'élément élastique (SE) par la courbe tension ÷ force. Dans une contraction isométrique, il n'y a pas de raccourcissement externe des fibres, et le travail correspond au travail interne de l'élément contractile qui n'est qu'un déterminant de la MVO2.

BROTMAN et LEVINE ont pu, connaissant la va-

leur de la rigidité de SE, déterminer le travail de CE qui corrèle bien avec la MVO2.

- L'état contractile du myocarde :

MVO2 corrèle mal avec la pression intégrée pendant l'exercice, la stimulation sympathique, l'administration d'Isuprel. Pendant la stimulation électrique, qui augmente la contractilité myocardique, la MVO2 augmente, bien que l'index tension - temps chute.

. MVO2 et stimuli inotropes :

Noradrénaline, calcium, stimulation électrique couplée ou l'association de ces facteurs produisent une augmentation de la MVO2 et une accélération du raccourcissement de la fibre myocardique, celle-ci traduite par une augmentation de la vitesse du pic d'éjection VG, du pic de dp/dt, de la vitesse d'éjection systolique mpyenne. Dans tous ces cas, alors que la MVO2 augmente, l'index tension - temps chute.

D'autres travaux ont abouti à des conclusions non concordantes. Noradrénaline et glucosides digitaliques n'augmenteraient pas la MVO2, bien qu'il y ait une augmentation de la contractilité du coeur.

Cette discordance est due en réalité au fait que la modification de MVO2 sous strophantine ou digitaliques dépend de deux facteurs opposés : la tension qui est réduite, et l'état contractile qui augmente (488).

Il en est de même pour les catécholamines qui déterminent une augmentation de la MVO2 par accroissement de l'état contractile ou par accroissement de la tension.

- Le métabolisme basal du myocarde (488 et 73) :

. C'est l'énergie nécessaire au maintien de l'intégrité des membranes cellulaires, des processus de synthèse. Il n'est pas modifié par les glucosides

digitaliques. Il représenterait 13 % de l'énergie libérée par le myocarde.

. MVO2 et activation myocardique :

L'énergie d'activation comprend : les processus électriques, la libération d'une substance activatrice, notablement le calcium, dans le cytoplasme près des myofibrilles, le mouvement de calcium qui entraîne la relaxation, le maintien de l'état actif. Les processus électriques ne représenteraient que 1 % de la MVO2 totale.

Le coût énergétique d'une activation continue, c'est-à-dire l'énergie de maintien, n'est pas comme pour le myocarde qui ne peut être tétanisé et pour lequel la durée de l'état actif ne peut être prolongée sans accroître la tension. Mais il semble que le coût énergétique de l'activation et du maintien de l'activation du myocarde serait relativement faible.

- Travail des éléments contractiles externe et interne.

Le travail de l'ECE nécessite considérablement moins d'énergie que la tension développée qui est liée au travail de l'ECI.

EVANS et MATSUOKA ont montré qu'une augmentation du travail externe par augmentation de la pression est bien moins coûteuse en terme de MVO2 qu'une augmentation de travail cardiaque.

EFFICIENCE MYOCARDIQUE

L'efficience myocardique ou rendement peut être exprimée par le rapport :

$$\text{Efficience externe} = \frac{\text{Travail}}{\text{VO2} \times 2,06}$$

2,06 étant le coefficient d'équivalence énergétique

de l'O2 consommé.

L'efficience myocardique est faible. Elle est de l'ordre de 15 % à 30 %. Elle varie en fait selon le type de travail auquel est soumis le coeur :

- à travail externe égal, les augmentations de pression augmentent davantage la MVO2 que les augmentations de débit ;

- à l'exercice, le rendement s'améliore, la MVO2 augmentant relativement moins que le travail cardiaque.

Ceci est illustré par le travail de SARNOFF, déjà cité (446), où, sur le coeur isolé, il calcule la MVO2, l'efficience externe, l'index tension-temps (= aire située sous la portion systolique de la courbe de pression aortique = pression systolique moyenne x durée de la systole), le TTI/mn (= TTI x W cardiaque). Il constate :

- que la MVO2 dépend essentiellement de la VO2 VG, la VO2 auriculaire variant peu ;

- que le travail VG augmente quand on élève la pression aortique, tandis que débit cardiaque et fréquence sont constants ;

- que le travail VG augmente quand on élève le débit cardiaque, tandis que pression aortique et fréquence sont constantes ;

- quand on fait varier la pression, l'élévation nette de la VO2 est parallèle à celle de la pression aortique et l'efficience myocardique ne change pratiquement pas.

- Quand on fait varier le flux, une élévation modérée de la MVO2 va de pair avec une augmentation relativement plus importante du travail et l'efficience myocardique s'améliore.

- Quand la pression aortique s'élève seule, l'augmentation parallèle du travail ventriculaire et de la MVO2 s'observe pour tous les niveaux du débit cardiaque.

- Quand le débit cardiaque s'élève, la relation non parallèle entre travail ventriculaire gauche et MVO2 s'observe pour tous les niveaux de la pression aortique.

- Une augmentation de la fréquence entraîne une élévation de la MVO2 pour tous les niveaux de travail VG, et donc s'accompagne d'une baisse de l'efficience myocardique.

- Enfin, la MVO2 est peu reliée au travail externe du coeur.

LA CONSOMMATION D'O2 DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE ET L'ETAT DE CHOC (488 - 257)

BLAIN ne trouve pas de différences dans la MVO2 du sujet normal et du sujet en insuffisance cardiaque.

LEVINE, WAGMAN, MESSER, WEILL trouvent une augmentation de la MVO2 dans l'insuffisance cardiaque congestive et l'attribuent à l'augmentation du volume ventriculaire et de la tension intra-myocardique associées à l'insuffisance cardiaque congestive.

GRAHAM, ROSS, LOVELL, SOMMER, GLICK, CLANCY (1967), après insuffisance cardiaque aiguë induite chez le chien avec une tension développée constante, observent une diminution de la MVO2 et une diminution de l'état contractile. Ils expliquent la discordance des résultats par l'intrication dans la MVO2 de deux facteurs : l'élévation de tension qui tend à élever la MVO2, la diminution de l'état contractile qui tend à la réduire.

HUCKABEE a étudié la dette d'O2 du sujet en insuffisance cardiaque congestive : à partir de l'excess lactate XL, il détermine le Total XL, en multipliant XL par l'espace de diffusion du lactate. Il fait du Total XL un index du métabolisme anaérobie et définit l'AMR (Anaerobic Metabolic Rate) comme étant dXL/dt.

Etudiant les effets de l'exercice dans un groupe de sujets normaux et un groupe de sujets en insuffisance cardiaque congestive, il trouve peu de différence dans l'élévation du débit cardiaque et une différence significative dans la différence artério-veineuse en O2 ($CaO_2 - C\bar{v}O_2$). Mesurant la VO_2, il définit le TMR (Total Metabolic Rate) comme étant la somme de la variation de VO2, $\triangle$VO2 et de la variation de l'AMR. AMR peut alors être exprimé en fonction du TMR (AMR/TMR) et $\triangle VO_2$ peut être aussi exprimé en fonction du TMR ($\triangle$VO2 / TMR). Il met ainsi en évidence que, chez le sujet normal, l'AMR constitue 5 % de l'énergie requise lors d'un exercice, tandis que, chez le sujet cardiaque, l'AMR constitue 20 à 50 % de l'énergie requise lors du même exercice.

En exprimant la VO2 en pourcentage de ce qu'elle aurait dû être si l'énergie totale requise était assumée par une variation de VO2 sans participation de l'AMR (% resp. $VO2 = \frac{\triangle VO_2 \times 100}{AMR + \triangle VO_2}$), il montre que le sujet normal peut assumer 95 % de l'énergie requise lors d'un exercice par une variation de sa VO_2, tandis que l'insuffisant cardiaque ne peut assurer que 50 à 80 % de cette même énergie par une variation de sa VO_2, le reste étant assumé par un accroissement de son métabolisme anaérobie (AMR).

En déterminant le déficit respiratoire lié à la baisse du débit cardiaque qu'entraîne le métabolisme anaérobie :

$$CO \text{ déficit} = \frac{AMR}{(CaO_2 - C\bar{v}O_2) \text{ exercice}}$$

$$\% \text{ resp. Qa} = \frac{\triangle Qa \times 100}{\triangle Qa + \frac{AMR}{(CaO2 - C\bar{v}O2) \text{ ex.}}}$$

et en déterminant le déficit respiratoire lié à la baisse de la réponse respiratoire du sujet du fait de ce métabolisme anaérobie :

$$\% \text{ resp. } (a - V)_{O2} = \frac{\triangle(CaO2 - C\bar{v}O2) \times 100}{\triangle(CaO2 - C\bar{v}O2) + \frac{AMR}{Qa \text{ ex.}}}$$

il montre que le déficit respiratoire global (% resp. VO2) est beaucoup plus lié au déficit respiratoire dû à la chute du débit cardiaque (% resp. Qa) qu'au déficit respiratoire dû à la réduction de la réponse respiratoire (% resp. (a-v) O2). Il met ainsi en évidence que, lors de l'exercice, l'accroissement des besoins énergétiques est assuré par :

- une augmentation du flux sanguin ;

- une augmentation de l'extraction de l'O2 par les tissus ;

- un accroissement du métabolisme anaérobie.

Chez le cardiaque :

- la $C\bar{v}O2$, lors d'un exercice, baisse davantage que chez le sujet normal. Mais la différence artério-veineuse en O2 peut être peu modifiée, voire normale. D'où sa faible valeur pour apprécier la dette d'O2.

- La baisse de la VO2 est due à la réduction du débit cardiaque.

- Enfin, il y a un accroissement du métabolisme anaérobie. Les chiffres présentés par HUCKABEE sont encore plus parlants :

		Sujet normal	Cardiaque
Après un exercice	AMR	30,4 ml/mn	145 ml/mn
	VO2	95 %	76 %
	$\triangle$ Qa	92 %	60 %
	$CaO2-C\bar{v}O2$	92 %	74 %

LA CONTRACTILITÉ MYOCARDIQUE

LES PROTÉINES CONTRACTILES (51)

On admet actuellement l'existence de quatre protéines myocardiques : deux protéines contractiles: l'actine et la myosine, deux protéines dites de modulation : la troponine et la tropomyosine.

- La myosine (qui constitue les filaments B épais de la bande A du sarcomère) : PM 500.000, comprend elle-même deux sous-unités : la méromyosine lourde, qui renferme l'activité Atpasique de la myosine, et la méromyosine légère , qui est inactive sur le plan contractile.

La méromyosine lourde (PM : 341.500) constituerait la partie terminale de la myosine, là où se font les interactions avec l'actine, tandis que

La méromyosine légère (PM : 141.000) constituerait la structure squelettique de la myosine.

- L'actine, qui est le composant majeur (60 %) des filaments fins de la bande A du sarcomère, est constituée d'une double hélice de deux chaînes de P-actine liées l'une à l'autre (la P-actine étant un polymère de la G-actine, celle-ci étant un dimère (PM : 140.000) formé de 2 molécules d'actine de PM 70.000 en présence de Mg). L'actine ne possède pas d'activité enzymatique.

- Les 40 % restants des filaments fins de la bande A du sarcomère sont composés de tropomyosine B (PM : 55.000), analogue à la tropomyosine du muscle squelettique (51).

- KATZ admet l'existence d'une quatrième protéine, la troponine (171), qui se localiserait dans le filament fin de la bande A du sarcomère.

Tropomyosine et tropinine sont appelées protéines de modulation, car elles constitueraient le site de l'interaction entre l'actine et la myosine. La combinaison de l'actine et de la myosine nécessite une ATPase activée par le magnésium et qui requiert des traces de calcium (171 - 271).

Pour KATZ, le processus contractile s'expliquerait ainsi : Quand la troponine n'est pas liée au calcium, elle forme un complexe avec la tropomyosine; la formation de ce complexe nécessiterait la présence de groupements sulfhydriles intacts de la troponine ; ce complexe empêche l'interaction actine - myosine. En présence de calcium (libéré dans le milieu par le processus du couplage excitation - contraction, c'est-à-dire essentiellement par le réticulum sarcoplasmique), la troponine se lie à cet ion, levant ainsi l'inhibition du complexe troponine - tropomyosine sur l'interaction actine - myosine.

Le processus contractile pourrait alors se faire grâce à l'ATPase en présence d'ATP et de magnésium, qui se transformeraient en ADP + Pi et Mg. Le niveau de la contractilité serait déterminé par le nombre de sites d'interaction, conditionné par le nombre d'ions Ca^{++} présents.

Cette conception est illustrée par une expérience de KATZ (171) montrant que l'activité ATPasique exprimée en µmoles libérée /min./mg d'actomyosine varie peu en présence de myosine seule, tandis qu'elle s'élève rapidement pour atteindre un plateau en présence de concentrations croissantes de Ca, ou encore par une autre expérience (271) montrant une diminution de l'activité ATPasique en présence d'EGTA, restaurée après apport supplémentaire d'ions Calcium.

LA RELATION TENSION - LONGUEUR (51)

La relation qui existe entre la longueur du muscle et la tension développée est analogue pour le muscle squelettique et pour le myocarde, sauf que, à la L max (longueur du muscle correspondant à une force développée maxima), la tension de repos est négligeable dans le muscle squelettique, tandis qu'elle est déjà appréciable dans le myocarde. Cela tiendrait au fait que le myocarde comporte des éléments élastiques, plus importants, tels que tissu connectif, sarcolemme, etc...

Il semble que la L max correspond à une longueur de sarcomère de 2,2 µ, longueur où les filaments d'actine et de myosine glisseraient l'un sur l'autre pour assurer la contraction. Le niveau de la tension développée dépendrait alors du nombre de sites d'interactions entre l'actine et la myosine. Au-dessus de 2,2 µ de longueur des sarcomères, la tension développée chute (51).

Cette relation tension - longueur constitue la base de la loi de Frank Starling, pour laquelle un accroissement du volume initial du ventricule entraîne une augmentation de la force de contraction ventriculaire.

LES TROIS COMPOSANTES DU MYOCARDE (51)

HILL a proposé pour le muscle squelettique un modèle, actuellement appliqué au muscle cardiaque. Le muscle serait constitué par :

- un élément contractile (CE), siège du processus contractile ;

- une composante élastique (SE), placée en série de l'élément contractile ;

- une composante élastique (PE), placée en parallèle de l'élément contractile.

. Au repos, le complexe CE-SE n'est pas con-

cerné ; la tension de repos est assurée par PE. La relation tension - longueur du muscle est celle de PE.

. Lors de l'activation, CE se raccourcit et développe une force. Compte tenu de la situation en série de SE par rapport à CE, c'est en fait du complexe CE-SE dont dépend la force développée.

La force développée au cours d'une contraction isométrique dépend donc de trois facteurs :

- le raccourcissement de CE, qui est défini par la relation force-vélocité à tout moment de la contraction ;

- l'élasticité de SE, définie par la courbe longueur-charge de cette composante élastique ;

- le temps nécessaire à l'interaction entre le raccourcissement de l'élément contractile et l'extension de SE, c'est-à-dire la durée de l'état actif.

Ainsi, CE et SE sont tous deux modifiés par la charge (ou la force) et évoluent pendant un certain temps. PE ne constituerait un élément appréciable qu'en présence de tensions de repos supérieures à celles existant physiologiquement et n'apparaît que comme un composant élastique passif (51).

PROPRIÉTÉS DE L'ÉLÉMENT CONTRACTILE
LA RELATION FORCE-VELOCITE (479)

- Sur le muscle squelettique, HILL a établi que la vitesse de raccourcissement du muscle décroît parallèlement à l'augmentation de la charge.

- SONNENBLICK a pu établir cette même relation pour le muscle papillaire soumis à une précharge constante (conditions isométriques).

- En termes de coeur intact, la précharge correspond à la pression télédiastolique ventriculaire,

la post-charge correspond à la pression aortique (La précharge soumet le muscle à une certaine longueur ; la post-charge entraîne un raccourcissement du muscle). Le raccourcissement du muscle dépend uniquement de CE ; la longueur de SE est constante.

. Relation entre la post-charge ou la force et la vitesse initiale de raccourcissement.

A précharge constante, une augmentation de la post-charge entraîne (une augmentation de tension) une diminution de la vitesse initiale de raccourcissement et une diminution du raccourcissement, jusqu'à atteindre une vitesse nulle pour une tension isométrique maxima Po.

Il existe donc une relation inverse entre la vitesse initiale de raccourcissement et la post-charge : pour une post-charge nulle, on a une vitesse maxima de raccourcissement (V max) ; pour une post-charge maxima, on a une vitesse de raccourcissement nulle et une tension isométrique maxima Po.

En termes de puissance et de travail, si:

$$\text{Puissance} = \underset{\text{Charge}}{P} \times \underset{\substack{\text{Vitesse de} \\ \text{raccourcissement}}}{\frac{dl}{dt}}$$

$$\text{Travail} = \int_{to}^{t} P.\, dl$$

et $\left.\begin{array}{l} \text{Puissance} = 0 \\ \text{Travail} = 0 \end{array}\right\}$ quand $P = 0$ ou quand $P > Po$

. Cette relation force-vélocité caractérise bien le muscle cardiaque, car elle met bien en évidence les deux façons dont la fonction myocardique peut être modifiée :

* Quand on accroît la précharge, on accroît la longueur initiale du muscle. On a une augmentation de la tension isométrique max. Po. C'est un

aspect du phénomène de Frank Starling où une augmentation du volume ventriculaire produit une augmentation de la force de contraction et du volume systolique. Cette augmentation de Po se fait sans variation de V max.

* Les agents inotropes, tels qu'adrénaline, calcium, digitaliques qui augmentent la contractilité, se caractérisent par l'augmentation qu'ils entraînent sur la V max aussi bien que sur la Po.

C'est une translation globale de la courbe force-vélocité que l'on observe.

V max. apparaît donc comme un bon index de l'état contractile du myocarde.

. Relation entre le raccourcissement de CE et la vitesse de raccourcissement :

* Quand le muscle est soumis à une même charge totale (précharge + post-charge), à partir de longueurs initiales différentes, la relation entre la vitesse du raccourcissement et la longueur instantanée du muscle est constante.

* Quand le muscle est soumis à une variation de sa contractilité par un agent inotrope, la relation entre vitesse de raccourcissement et longueur est déplacée vers des valeurs plus élevées.

L'état contractile du muscle cardiaque est donc défini par trois paramètres : la force (ou charge), la vitesse de raccourcissement et la longueur. Il est donc défini par trois diagrammes :

Vitesse de raccourcissement - charge
Vitesse de raccourcissement - longueur
Charge - longueur.

. Interaction entre CE et SE :

Lors d'une contraction, la tension développée dp/dt dépend du raccourcissement de CE, soit de dl/dt et de la rigidité de SE, soit dp/dl.

$dp/dt = dp/dl_{SE} \times dl/dt_{CE}$

dp/dl_{SE} suit une décroissante exponentielle $K_p + C$.

Il en résulte que :

$$dl / dt_{SE} = \frac{dp / dt}{dp / dl_{SE}} \qquad dp / dl_{SE} = K_p$$

$$dl / dt_{SE} = \frac{dp / dt}{K_p}$$

dp / dt_{CE} dépend donc de la longueur initiale du muscle et de l'état contractile reflété par la courbe force-vélocité,

tandis que dl / dt_{SE} dépend de la tension développée et du facteur $K_p = dp / dl_{SE}$.

LES PERFORMANCES VENTRICULAIRES

= La performance ventriculaire dépend de :

- la précharge ou pression de remplissage ou pression télédiastolique ventriculaire gauche ;
- la post-charge qui dépend :
  - de la pression intra-ventriculaire,
  - du volume ventriculaire,
  - de l'épaisseur de la paroi ventriculaire.
- l'état contractile du myocarde défini par la relation force-volonté.

= Relation entre les mesures hémodynamiques et les paramètres de la fonction musculaire:

. La pression intra-ventriculaire P
  Le volume ventriculaire V
  L'épaisseur du muscle ventriculaire h

conditionnent la tension T ventriculaire (ou stress) selon la relation $T = \frac{PR}{2h}$.

. Le volume ventriculaire agit également sur la vitesse de raccourcissement circonférentiel des fibres ou V_{CF} .

. Le dp/dt VG est reflété par le $\frac{dT}{dt}$ VG et agit sur le V_{SE} (vitesse de la composante élastique en série).

$$V_{CE} = V_{CF} - V_{SE}$$

. Application de la relation force-vélocité au ventricule intact dans une contraction isovolumétrique :

V_{CF} est alors égal à 0

$V_{SE} = V_{CE}$

V_{CE} et tension T sont inversement reliés.

Une élévation de la pression télédiastolique VG entraînera une élévation de la tension maxima sans variation de V max.

Un accroissement de la contractilité entraînera une augmentation de V max.

V max apparaît donc comme un index de l'état contractile du ventricule, indépendant de la longueur initiale de la fibre myocardique. Or, une élévation de V max ne se reflète pas dans les mesures hémodynamiques habituelles : ainsi la digitaline, qui augmente la contractilité, ne modifie pas ou même diminue le débit cardiaque. De même, on peut définir l'insuffisance cardiaque par une diminution de V max, bien qu'il n'y ait pas de diminution du débit cardiaque. De plus, le débit cardiaque est dépendant d'autres facteurs circulatoires extra-cardiaques. On conçoit donc qu'à l'heure actuelle, l'on cherche à exprimer au mieux les variations de la V max (479).

. Relation force-vélocité du ventricule éjectant normalement :

Elle fait apparaître le rôle du volume

ventriculaire et de l'épaisseur ventriculaire.

On a pu mettre en évidence une relation inverse entre VCE et la tension murale ventriculaire gauche qui permet par extrapolation la mesure de Vmax (479).

= Techniques d'évaluation de la fonction ventriculaire chez l'homme :

. Les indices d'élongation télédiastolique (292) :

* C'est essentiellement la pression télédiastolique ventriculaire.

Cependant, ne possédant pas d'index de mesure de la pression trans-murale, on risque, aux basses pressions de remplissage, de négliger une différence de pression trans-murale qui déjà, pour 1 mm Hg, représente une différence d'extension initiale importante.

* Il existe une relation entre volume diastolique et pression télédiastolique ventriculaire. Cependant, cette relation est variable d'un sujet à l'autre et chez le même sujet. De plus, la compliance ventriculaire est accrue par une baisse de la fréquence cardiaque et une augmentation de la pression d'éjection.

* La pression auriculaire droite peut être utilisée comme indice du remplissage ventriculaire droit.

La pression artérielle pulmonaire télédiastolique peut servir à la rigueur d'indice indirect du remplissage VG.

. Les indices de la vitesse de contraction ventriculaire.

* La dérivée première de la pression ventriculaire gauche en fonction du temps (239 - 180 - 355).

Elle peut être obtenue actuellement direc-

tement, en même temps que la courbe de pression ventriculaire.

Elle dépend en réalité de nombreux facteurs :

- l'état contractile : une variation de la contractilité entraîne une variation parallèle du dp/dt.

- les variables hémodynamiques : dp/dt varie avec les conditions initiales de charge :

. une augmentation de la précharge par élévation du LVEDP ou LVEDV entraîne une élévation du dp/dt ;

. un accroissement du retour veineux entraîne une élévation du dp/dt ;

. une élévation de la pression aortique diastolique entraîne une élévation du dp/dt ;

. une augmentation du temps d'éjection ventriculaire entraîne une élévation du dp/dt.

- la fréquence de contraction :

. une augmentation de la fréquence cardiaque détermine une élévation du dp/dt traduisant un accroissement de la contractilité.

Sur un ventricule gauche en bloc de branche gauche, on observe une baisse du dp/dt.

Ainsi, des modifications de précharge et de post-charge déterminent des modifications du dp/dt. On a donc cherché à éliminer ces facteurs de charge, pour mettre en évidence au mieux le facteur de contractilité.

= Correction de précharge :

Les mesures faites pendant la phase isovolumétrique de la contraction sont plus sensibles aux variations de la contractilité et sont moins influencées par les conditions de charge que celles faites pendant la phase d'éjection systolique.

. Temps de pic du dp/dt et sa relation avec la dp/dt max. :

REEVES et HEGNER, mesurant la tension isovolumétrique par jauge de contrainte, trouvent une corrélation entre le pic de dT/dt et la précharge et la contractilité.

Sur le muscle papillaire, une augmentation de la contractilité par adrénaline détermine une augmentation de dT/dt et une réduction du temps de pic de dT/dt ; de même, une augmentation de dp/dt et une réduction du temps de pic de dp/dt chez l'homme, un accroissement de la contractilité par Isuprel, déterminent une augmentation du pic de dp/dt et une réduction du temps de pic de dp/dt.

Précharge et post-charge peuvent modifier les conditions d'inotropisme :

- un accroissement de la contractilité peut ne pas être reflété par une élévation du pic de dp/dt, quand la pression artérielle diastolique chute considérablement, malgré la réduction du temps de pic du dp/dt ;

- une diminution de la contractilité peut être masquée par une élévation importante du pic de pression isovolumétrique.

Une estimation de la contractilité ne peut donc être faite que si les variations du pic de dp/dt et du temps de pic de dp/dt sont inversement reliées. On ne peut conclure si les variations sont directement reliées.

. Index de contractilité myocardique, basé sur le rapport

$$\frac{\text{Pic dp/dt}}{\text{IIT ou IP ou MIT ou LVEDP}}$$

(IIT : Tension isovolumétrique intégrée
IP : Pression isovolumétrique intégrée
MIT : Tension isovolumétrique maxima).

* SIEGEL et SONNENBLICK ont montré qu'une fraction constante de la tension systolique iscmétrique intégrée IIT et du taux maxima de tension isométrique MIT ou de pression isométrique IP varie directement avec les changements dans la longueur télédiastolique du muscle papillaire de chat et du coeur de chien isovolumétrique.

* A une fréquence cardiaque donnée, le rapport pic dp/dt/IIT est indépendant des variations de longueur de fibre et demeure constant pour tout état de contractilité sur toute la courbe tension longueur isométrique.

* Un accroissement de la contractilité augmente davantage le pic de dp/dt que IIT, et le rapport dp/dt/IIT s'élève à une valeur qui est constante dans la courbe de fonction ventriculaire.

* Une augmentation de l'inotropisme produit une élévation du dp/dt beaucoup plus grande que l'élévation de IIT observée par le mécanisme de Frank Starling.

* Chez l'homme et sur le coeur de chien : le rapport pic dp/dt/IIT permet de détecter une variation de la contractilité indépendante d'altérations de la pression télédiastolique VG.

* Pour le coeur "éjectant", il est préférable de remplacer IIT par IP pour apprécier la contractilité.

= Corrections de post-charge :

Le pic de dp/dt ou de dT/dt dépend du niveau de pression artérielle diastolique. La relation entre dp/dt et pression développée pendant la contraction isovolumétrique permet une mesure de la contractilité ventriculaire indépendamment des variations de pression artérielle.

. Sur le muscle ventriculaire isolé et chez

le chien, la relation $\frac{dp/dt}{\text{tension développée}}$ n'est pas influencée par le poids auquel est soumis le muscle pendant son raccourcissement. Par contre, le dp/dt s'élève quand la précharge est accrue, quel que soit le niveau de la force développée. Il en est de même quand le muscle est soumis à un effet inotrope.

. Sur le coeur intact de chien :

Quand la LVEDP est maintenue constante, les modifications de la pression aortique diastolique n'influencent pas le rapport dp/dt/pression isovolumétrique. Cependant, des variations de la pression artérielle diastolique peuvent rendre non valable le rapport pic dp/dt/IIT ou IP, car sa valeur dépend de la pression d'ouverture des valves aortiques.

De plus, ces index ne sont pas liés à l'état du VG quand la pression artérielle diastolique est basse ou dans le VD normal, car la phase isovolumétrique de contraction n'est pas suffisamment grande.

La relation pic dp/dt à LVIEDP, donnée comme index de contractilité, est également influencée par des variations de la pression artérielle diastolique.

FRANK et LEVINSON ont proposé le rapport pic dp/dt / MIT (MIT : tension isovolumétrique maxima) comme index de la contractilité. MIT se calcule à partir du volume télédiastolique et du pic de pression isovolumétrique. Mais MIT dépend également de la pression artérielle diastolique.

Quand la LVEDP est modifiée, et que la pression aortique est constante, le pic de dp/dt augmente modérément pendant la contraction isovolumétrique.

Ainsi, les agents inotropes, tels que strophantine, calcium, norépinéphrine, stimulation électrique, produisent toujours une augmentation de dp/dt pendant toute la durée de la contraction isovolumétrique. dp/dt est donc peu modifié par de larges variations de pression télédiastolique et n'est pas modifié par les variations de post-charge.

. Le rapport dp/dt / CPIP (CPIP : Pic moyen de pression isovolumétrique développée) :

* Un accroissement de la post-charge par méthoxamine détermine une élévation de la pression aortique diastolique. La relation dp/dt et CPIP reste constante.

* Un accroissement de la précharge par Trendelenburg détermine une élévation de la LVEDP, tandis que le rapport $\frac{dp/dt}{CPIP}$ est peu modifié ;

par Isoprotérénol, détermine une élévation très importante du rapport dp/dt / CPIP.

Ainsi, le rapport dp/dt n'est pas modifié par des variations de post-charge.

= Corrections simultanées de pré- et post-charge :

. Quand la pression artérielle diastolique est modifiée, sans variation de pression télédiastolique ventriculaire, le rapport dp/dt / CPIP est le meilleur index de la contractilité.

. Quand la pression télédiastolique est modifiée, sans variation de la pression artérielle diastolique, le rapport dp/dt / IIT
IP
MIP
EDP ou V
est le meilleur index de la contractilité.

. Le rapport $\frac{\text{pic dp/dt / PIP (pic de pression isovolumétrique)}}{\text{LVED (longueur circonférentielle)}}$

est un bon index de l'état contractile, mais il ne tient pas compte de la post-charge.

= Considérations force-vélocité :

en contraction isométrique sur muscle isolé

ou en contraction isovolumétrique sur coeur entier :

$$V_{CE} = V_{SE}$$

$$V_{SE} = K.T. + C. \qquad T : \text{tension totale}$$

$$V_{SE} = \frac{dT./dt}{K.T. + C.}$$

pour le muscle cardiaque : K = 40
C = 80.

Le calcul de T nécessite la connaissance du rayon et de l'épaisseur du ventricule. Pendant une contraction isovolumétrique, la somme des rayons est constante :

T isovolumétrique $\#$ P. isovolumétrique

$dT / dt \# dp / dt$

$$VCE \# \frac{dp / dt}{40\ P + 80}$$

On peut alors déterminer une courbe V_{CE} en fonction de la pression isovolumétrique et en tirer par extrapolation V max.

V max. dépend de la contractilité, n'est pas modifié par des variations de pré- et post-charge.

L'épaisseur du mur ventriculaire, la tension isovolumétrique, le volume ventriculaire et la circonférence ventriculaire peuvent être déterminés par angiographie.

V max. ou V_{CE} peuvent être corrigés par des circonférences télédiastoliques.

V_{CE} peut être relaté à la tension isovolumétrique instantanée permettant des comparaisons entre états contractiles.

* Les autres index de vitesse de contraction ventriculaire (292) :

- La vitesse moyenne d'éjection systolique

est égale au rapport $\frac{\text{Volume systolique}}{\text{Durée d'éjection systolique}}$.

- Le temps de montée à la pression systolique maximale.

Critique : Pour un état de contractilité et une élongation télédiastolique données, les indices de vitesse dépendent de la vitesse de conduction et du synchronisme de la contraction, donc de la fréquence cardiaque ; et aussi de la pression d'éjection, surtout en ce qui concerne la vitesse moyenne d'éjection systolique.

. WEISSLER et coll. (529), déterminant, d'une part à partir de l'ECG, du phonocardiogramme, la durée totale de la systole électro-mécanique (QS_2), le temps d'éjection V.G. (LVET), le temps de prééjection (PEP) (QS2 = PEP + LVET), et d'autre part le débit cardiaque et le volume systolique, trouvent, chez le cardiaque (classe I à I.V.) :

- peu de variations de QS_2,

- une élévation de PEP et une réduction de LVET,

- une corrélation entre l'élévation de PEP et la baisse du débit cardiaque et du volume systolique,

- une relation entre la réduction de LVET et la baisse du D.C. et du V.S.,

- une relation entre l'élévation du rapport PEP/LVET et la baisse du D.C. et du V.S. ;

mais ils trouvent également que ces paramètres sont influencés par d'autres facteurs hémodynamiques :

PEP / LVET s'élève en position debout, pendant une séquestration périphérique de sang par la pose de garrots, par un accroissement des résistances périphériques (après administration d'angiotensine, de méthoxamine, de propanolol) ;

PEP s'élève lors des HTA diastoliques.

. Les indices de force concernent surtout la

contraction isotonique :

pression développée ou force calculée,
volume systolique,
travail de pression :

$$W_p = VS \times Ps - Pd$$

On peut établir une courbe de fonction ventriculaire avec le V.S. ou le W_p pour des P_d différents.

L'ADAPTABILITÉ CARDIAQUE (51)

Le coeur améliore sa performance par trois mécanismes :

- une variation des volumes ventriculaires,
- une variation de la fréquence cardiaque,
- une amélioration de contractilité.

= Les volumes ventriculaires :

Lors de l'exercice musculaire, le coeur accroît sa fréquence, puis son volume systolique. Ces deux facteurs contribuent à élever le débit cardiaque.

Le volume télédiastolique ventriculaire gauche varie peu et baisse plutôt. La force systolique moyenne est peu modifiée. La durée d'éjection systolique diminue, le volume d'éjection systolique moyen augmente, traduisant un accroissement de la vitesse de contraction des protéines contractiles. La relation force-vélocité est déplacée à des niveaux plus élevés. La pression ventriculaire et la vitesse instantanée de raccourcissement des fibres augmentent.

= La fréquence cardiaque :

Une élévation de fréquence de 80 à 121/mn ne modifie pas significativement l'index cardiaque.

Au-dessus, les dimensions télésystoliques et télédiastoliques ventriculaires droites et ventriculaires gauches sont réduites. Le volume télédiastolique est réduit.

La relation force-vélocité est déplacée vers des niveaux plus élevés. L'ensemble améliore l'état contractile cardiaque et élève le débit cardiaque, sans qu'il y ait une variation significative du volume systolique.

= Les facteurs inotropes :

C'est essentiellement le rôle du système nerveux adrénergique.

L'administration d'isoprotérénol améliore l'index cardiaque par élévation de la fréquence cardiaque surtout et, plus accessoirement, du volume systolique, surtout par amélioration de la contractilité, attestée par un déplacement de la courbe force-vélocité vers des niveaux plus élevés.

LA DÉFAILLANCE CARDIAQUE VUE SOUS L'ANGLE DE LA CONTRACTILITE MYOCARDIQUE (51)

SPANN a montré qu'au cours de l'hypertrophie ventriculaire droite et de la défaillance cardiaque, il y a une réduction de la vitesse de raccourcissement des fibres myocardiques (V max.) et de la tension isométrique maxima développée (Po).

L'hypertrophie ventriculaire, en l'absence de défaillance cardiaque, est associée à une diminution de l'état contractile du myocarde, bien que l'augmentation de la masse musculaire constitue un mécanisme compensateur.

CHIDSEY a montré, sur le muscle papillaire prélevé sur des ventricules gauches de sujets en insuffisance cardiaque, une diminition de la tension active maxima développée.

Le mécanisme de Frank Starling paraît être le mécanisme compensateur essentiel : le ventricule défaillant éjecte un volume systolique presque normal, malgré la réduction considérable de sa fonction,

quand la LVEDV augmente.

L'insuffisance cardiaque aiguë chez le chien se caractérise par une diminution du volume systolique ou du travail systolique à tous les niveaux de volume télédiastolique ventriculaire gauche de pression de remplissage. Cette baisse du volume systolique, malgré l'élévation de la LVEDP, traduit une diminution relative du raccourcissement des fibres myocardiques.

Pour un volume télédiastolique constant, la relation force-vélocité, ou tension-longueur, est déplacée vers des niveaux plus bas, avec baisse de la V max. et de Po. Le travail interne (travail de CE) augmente, tandis que le travail externe diminue. Le rapport tension développée P sur tension maxima développée Po diminue. Le volume systolique baisse, le débit cardiaque peut être réduit. La baisse du rapport VS / LVEDP constituerait un bon index de la défaillance cardiaque. Il diminue du fait de la chute du volume systolique et de l'augmentation de la LVEDP.

L'insuffisance cardiaque est également caractérisée par une libération accrue de catécholamines (CHIDSEY) qui peut aboutir à un état de déplétion en catécholamines. Nous reviendrons sur cet aspect de la défaillance cardiaque.

CONCLUSION : LES DETERMINANTS DU DEBIT CARDIAQUE (51 et 207)

Le volume systolique dépend en définitive :

- de la longueur initiale du muscle (précharge),

- de la tension développée par le muscle pendant la contraction (post-charge),

- de l'état contractile du muscle, c'est-à-dire de la situation du diagramme force, vélocité, longueur.

= Le volume télédiastolique ventriculaire dépend :

. du volume sanguin total ;

. de la distribution du volume sanguin :

* La position de l'organisme : couchée, tend à augmenter le volume sanguin intra-thoracique et le débit cardiaque.

* La pression intra-thoracique : sa négativité tend à accroître le volume sanguin intra-thoracique et le remplissage cardiaque, le débit cardiaque. Une ventilation à pression positive a un effet contraire.

* La pression intra-péricardique : son élévation pathologique diminue le remplissage cardiaque et réduit le volume diastolique ventriculaire.

* Le tonus veineux : la veino-constriction physiologique (exercice) ou pathologique (sympathomimétique) favorise la séquestration périphérique.

. de la contribution auriculaire au remplissage ventriculaire : la perte de la synergie de contraction auriculaire (FA) réduit la pression télédiastolique ventriculaire et la performance myocardique.

= La post-charge ventriculaire :

Le volume systolique dépend de la résistance aortique, elle-même dépendante des résistances périphériques et du volume sanguin artériel.

= La contractilité myocardique :

Caractérise la performance ventriculaire, quel que soit le niveau du volume télédiastolique ventriculaire. Elle opère en modifiant la relation force-vélocité-longueur myocardique. Elle est conditionnée par :

. essentiellement, l'activité nerveuse sympathique du myocarde ;

. les catécholamines circulantes d'origine médullo-surrénalienne ou ganglionnaire sympathique ;

. la fréquence cardiaque ;

. les agents inotropes exogènes (Isuprel, calcium, glucosides, digitaliques) ;

. les dépresseurs physiologiques tels que : hypoxie myocardique, hypercapnie; acidose ;

. les dépresseurs exogènes : quinidine, procaïnamide, anesthésiques, barbituriques ;

. la masse ventriculaire ;

. l'état contractile de chaque fibre myocardique agissant unitairement.

LES CONDITIONS HÉMODYNAMIQUES DU MALADE ATTEINT D'INFARCTUS DU MYOCARDE AVEC ÉTAT DE CHOC

L'état de choc dû à l'infarctus du myocarde constitue le type même du choc cardiogénique associant : une défaillance mécanique de la pompe cardiaque et une dysrégulation de la circulation périphérique. L'association de ces deux facteurs à des degrés divers, la variabilité des conditions hémodynamiques du malade, d'un cas à l'autre, la nécessité absolue d'un minimum de critères hémodynamiques pour adapter la thérapeutique à chaque cas particulier, à chaque situation qui apparaît en cours d'évolution, rendent très insuffisantes les données de la seule clinique. De même que la détermination de l'équilibre acido-basique est indispensable au diagnostic et à la correction de tel ou tel état pathogène, de même seule l'exploration hémodynamique du malade en choc cardiogénique, corroborée par les données cliniques et biologiques, permet de préciser les conditions de la fonction cardiaque et le déséquilibre de la circulation périphérique, Faute de quoi, on s'expose à une thérapeutique aveugle qui risque d'aboutir à des impasses inextricables.

Nous étudierons successivement les paramètres hémodynamiques dont on dispose pour juger de la fonction cardiaque et de la circulation périphérique, les conditions hémodynamiques au cours de l'infarctus du myocarde avec état de choc, telles qu'elles ont été observées expérimentalement et chez l'homme, enfin le plan d'investigation qu'il serait souhaitable d'appliquer chez tout malade atteint d'infarctus myocardique avec état de choc.

LES MESURES HÉMODYNAMIQUES. LEUR SIGNIFICATION. LEUR VALEUR AU COURS DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE.

1)- La détermination du débit cardiaque.

Elle fait appel à la théorie de la dilution d'un indicateur circulant qui peut être :

. soit l'oxygène, par application du principe de Fick :

$$Q = \frac{VO_2}{(CaO_2 - C\bar{v}O_2)}$$

Q : débit
VO_2 : Consommation O2
CaO_2 : Concentration O_2 artérielle
$C\bar{v}O_2$: Concentration O_2 sang veineux

. soit un indicateur coloré ou isotopique par application du principe de Stewart Hamilton :

$$F = \frac{M}{\int_0^2 C.dt.}$$

F : débit
M : Masse d'indicateur injecté
Cdt : Concentration de l'indicateur pendant le temps dt.

Nous ne reviendrons pas sur la justification théorique de ces deux principes (45-107-205).

Sur le plan pratique, nous insisterons seulement :

- en cas d'application du principe de Fick, sur la nécessité de bien mesurer la $C\bar{v}O_2$ par un prélèvement fait dans l'artère pulmonaire, le ventricule droit ou, à la rigueur, dans l'oreillette droite, mais certainement pas dans une veine centrale thoracique (450).

- en cas d'application du principe de Stewart Hamilton, utilisant un indicateur coloré (vert d'indo-

cyanine le plus souvent), sur la nécessité de connaître avec exactitude la quantité de colorant injectée, d'injecter le colorant presque instantanément, dans l'artère pulmonaire de préférence, de prélever les échantillons artériels à l'aide d'une pompe puissante et régulière, de bien calibrer l'ensemble densitomètre-enregistreur-calculateur), enfin d'éviter de purger le circuit entre les mesures, ce qui ajoute au risque septique et embolique.

- Valeurs normales :

Le débit cardiaque est de 5,40 à 6,5 l/mn chez le sujet normal au repos.

Index cardiaque : pour une surface corporelle de 1 m2,70 : 3,2 à 3,8 l/mn/m2.

Le volume systolique est obtenu en divisant le débit cardiaque par la fréquence :
V.S. : 80 à 90 ml.
Index systolique : 50 ml/m2.

La baisse du débit cardiaque est un élément essentiel du choc cardiogénique de l'infarctus myocardique. Mais cette chute est variable. Son interprétation doit, en fait, tenir compte :

- d'une part, des chiffres de tension artérielle et des résistances périphériques calculées ;
- d'autre part, du volume sanguin total (volume plasmatique et volume globulaire). Il existe, en effet, une corrélation étroite entre débit cardiaque et volume sanguin total ($r = 0,75$; $P < 0,001$). (293).

2)- La pression artérielle

peut être mesurée :

- soit directement par voie sanglante,
- soit indirectement par sphygmomanométrie.

Il faut insister sur les différences de valeurs observées par ces deux mesures. COHN a montré que l'on pouvait observer des différences de > 3 cm entre les

chiffres de pression artérielle systolique par voie sanglante et par sphygmomanométrie. Cette différence est encore plus nette au cours des états de choc et dépend encore de l'état des résistances périphériques élevées ou basses. La vaso-constriction intense, en diminuant le flux artériel des muscles, détermine en effet une atténuation ou une disparition des bruits de Korotkoff. D'une façon générale, la mesure palpatoire auscultatoire par sphygmomanométrie sous-estime la pression artérielle (89).

- L'hypotension artérielle à 80 mm Hg a longtemps constitué un critère hémodynamique du choc. En fait, en dehors des erreurs dues à la méthode utilisée, l'hypotension artérielle n'est pas constante au cours du choc de l'infarctus myocardique, la T.A. pouvant être normale alors que le malade présente tous les signes cliniques du choc ; elle peut être remplacée par une élévation transitoire et passagère, contemporaine d'une vaso-constriction intense engendrée par une décharge massive de catécholamines ; elle dépend du débit cardiaque et des résistances périphériques et ne peut être interprétée qu'en fonction de ces deux paramètres. Enfin, elle ne permet en aucun cas de présumer du débit cardiaque.

3)- Les résistances périphériques.

Nous ne reviendrons pas sur les facteurs qui déterminent les résistances périphériques s'opposant au flux. Rappelons seulement que $R = \frac{P}{Q}$, que le facteur le plus important est le facteur géométrique, qui dépend lui-même de la pression trans-murale (198), et que ce sont les artérioles qui constituent l'élément essentiel de leur régulation.

Les résistances artériolaires périphériques sont calculées habituellement par la formule suivante:

$$R = \frac{(\overline{AO}_{mm\ Hg} - \overline{OD}) \times 80}{Q_{ml/mn}}$$

$\overline{AO}$: P. aortique moyenne

$\overline{OD}$: P. O.D. moyenne

Valeur normale : $\leqslant$ 1200 dynes sec. cm^{-5}

R. pulmonaires totales : $\leqslant$ 200 dynes sec. cm^{-5}

R. périphériques totales : $\leqslant$ 1500 dynes sec. cm^{-5}

Le calcul des résistances dépend donc de deux mesures : celle de la pression, celle du débit cardiaque, et des erreurs y afférant. Les résistances ne constituent qu'une dimension permettant de donner une idée du degré de vaso-constriction ou de vaso-dilatation artérielle, sans vouloir y attacher une valeur quantitative quant au calibre artériolaire. Enfin, une variation d'une résistance régionale peut ne pas influer sur les résistances périphériques totales, si une ou plusieurs résistances varient simultanément en sens opposé (198).

Au cours du choc cardiogénique, la chute du débit cardiaque devrait entraîner une élévation des résistances périphériques pour assurer le maintien de la pression artérielle. En fait, au cours de l'infarctus myocardique, les résistances périphériques calculées ont été trouvées diminuées, normales ou élevées, et ceci sans rapport avec les signes périphériques de choc. Cela tient en réalité à l'intrication de nombreux facteurs :

- défaillance des réflexes cardio-vasculaires normaux,
- degré de la chute du débit cardiaque et de la T.A.,
- hétérogénéité des débits régionaux et des résistances régionales,
- effet des catécholamines endogènes,
- influence de la température,
- réflexes vagaux,
- et ultérieurement, effet des drogues utilisées.

4)- La pression veineuse centrale.
(528 - 527 - 53 - 198 - 157 - 301 - 314 - 204)

La pression veineuse centrale est la pression moyenne qui règne dans l'oreillette droite et les grosses veines systémiques intra-thoraciques.

La pression veineuse périphérique ne représente pas la pression veineuse centrale, pour plusieurs raisons :

- La pression hydrostatique n'est la même dans tout le système veineux et dans l'oreillette droite que si le sujet est en position horizontale, l'oreillette droite représentant le zéro de référence ;

- La pression trans-murale, à laquelle sont soumises les veines, est la même uniquement dans la cage thoracique ;

- Le collapsus veineux est possible sur une veine périphérique chez un sujet en état de choc.

Seule donc, la mise en place d'un cathéter jusqu'à l'oreillette droite ou à son entrée, dans les veines caves thoraciques, permet une mesure de la pression veineuse centrale, c'est-à-dire de la pression moyenne auriculaire droite. L'introduction peut être faite par la veine basilique du pli du coude, plus rarement par la veine jugulaire, ou par une veine profonde fémorale ou sous-clavière, à l'aide d'un cathéter souple de 50 cm ou selon la technique de Sedlinger en s'aidant d'un guide fin.

On vérifie la position du cathéter par les oscillations du ménisque liquidien avec les mouvements respiratoires (ou par radiographie ou encore par E.C.G. endo-cavitaire) ; le zéro de la graduation du manomètre à eau qui doit correspondre au zéro hydrostatique du malade, c'est-à-dire à la hauteur de l'oreillette droite.

La pression veineuse centrale représente la pression de remplissage du ventricule droit. Elle

est à peu près égale à la pression diastolique moyenne du ventricule droit. Elle dépend de trois facteurs:

- Le degré de remplissage du réservoir veineux qui constitue 75 % de la masse sanguine circulante et donc le volume sanguin circulant. Une augmentation du volume sanguin circulant va de pair avec une élévation de la pression veineuse centrale et inversement. La pression veineuse centrale constitue ainsi un reflet de la volémie. On estime qu'une baisse de 1 cm d'eau de la pression veineuse centrale correspond approximativement à une perte sanguine de 150 ml de sang (GAUER).

- Le tonus veineux soumis au système nerveux sympathique. Une variation du contenant, c'est-à-dire de la capacité du réservoir veineux, influe inversement sur la pression veineuse centrale.

- La fonction ventriculaire droite, qui dépend :

. de l'état contractile du ventricule droit (V max.) ;

. de la pression télédiastolique VD, c'est-à-dire de la pression veineuse centrale (précharge) ;

. de la charge systolique ventriculaire droite. La pression veineuse centrale pourrait ainsi constituer un reflet indirect de la fonction ventriculaire gauche.

Une détermination du débit ventriculaire droit en fonction de la pression veineuse centrale permettrait de construire une courbe de fonction ventriculaire droite (STARLING).

Une diminution de la compétence cardiaque va donc se traduire par une élévation de la pression veineuse centrale.

Valeurs normales :

Entre 0 et 10 cm H_2O
ou 0 et 8 cm Hg.

L'interprétation de la pression veineuse centrale doit tenir compte de ces trois facteurs.

Globalement, une pression veineuse centrale élevée traduit une défaillance myocardique ; une pression veineuse centrale basse, une diminution de la masse sanguine circulante. En fait, il faut attribuer à la pression veineuse centrale une valeur davantage pour orienter le traitement que pour juger des conditions physio-pathologiques.

Une élévation à 18-20 cm H_2O peut traduire une diminution de la compétence cardiaque ; mais d'une part, cette élévation va alors souvent de pair avec des signes cliniques et radiologiques ; d'autre part, la pression veineuse centrale peut être normale alors que le sujet présente une insuffisance ventriculaire gauche, un oedème pulmonaire. COHN (88) a ainsi trouvé une absence de corrélation entre la pression télédiastolique ventriculaire gauche et la pression auriculaire droite au cours de l'infarctus du myocarde, alors qu'elle existe au cours du choc non cardiogénique. PERRET (198) observe, dans 15 cas d'infarctus du myocarde, une corrélation entre la pression veineuse centrale et la pression artérielle pulmonaire seulement dans 4 cas. Il faut, en effet, tenir compte des mécanismes compensateurs au niveau du ventricule droit dont la capacitance permet une élévation de pression systolique à 45 mm Hg sans élévation de la pression de l'oreillette droite. Dans ce cas, une expansion volumique ne permettrait que d'accroître la pression auriculaire droite et la LVEDP, pour atteindre la pression oncotique des protéines et engendrer un oedème pulmonaire.

Par ailleurs, une pression veineuse centrale élevée peut traduire une veino-constriction dont on tend à admettre l'existence au cours de l'insuffisance cardiaque, d'une part (257), et au cours de l'infarctus myocardique en particulier, du fait de la libération des catécholamines endogènes.

Une valeur basse de pression veineuse centrale

au cours du choc évoque une hypovolémie et autorise une épreuve de remplissage. Cependant, la pression veineuse centrale ne constitue qu'un reflet de la volémie, et BRISMAN et coll. (53) attribuent une bien plus grande valeur pour juger des conditions hémodynamiques au cours du choc à l'association des données fournies par la pression veineuse centrale, la mesure de la volémie et l'hématocrite centrale (la volémie étant elle-même sujette à critiques au cours du choc, et l'Ht périphérique pouvant différer de 10 % de l'HV central). L'épreuve de remplissage consiste à administrer un apport liquidien de 100 ml en 5' à 8' et à mesurer la pression veineuse centrale après chaque apport. En cas d'hypovolémie, on peut ainsi aboutir à une recharge volumique de 2 à 3 litres, sans que la pression veineuse centrale ne s'élève au-delà de 12 cm H_2O. Dans ce cas, l'accroissement de la pression veineuse centrale va de pair avec une amélioration sensible du débit cardiaque.

Conclusion : Valeur de la pression veineuse centrale dans l'infarctus myocardique :

A l'inverse des chocs non cardiogéniques, la pression veineuse centrale ne constitue donc qu'un mauvais moyen pour apprécier la fonction ventriculaire gauche au cours de l'infarctus myocardique. Elle peut être normale, alors que la pression artérielle pulmonaire est déjà élevée, alors qu'il existe une insuffisance cardiaque gauche avec oedème pulmonaire.

5)- La pression artérielle pulmonaire (77 - 227).

L'utilisation du cathéter flottant, introduit à partir d'une veine du pli du coude jusqu'au ventricule droit et l'artère pulmonaire, présente de nombreux avantages par rapport à la pression veineuse centrale :

En dehors du fait qu'elle permet d'enregistrer la pression de l'oreillette droite, la pression du ventricule droit et la pression artérielle pulmonaire,

on peut l'utiliser pour la mesure du débit cardiaque selon le principe de Fick, pour des prélèvements sanguins, pour l'enregistrement de l'E.C.G. endocavitaire (99-190-536), enfin et surtout pour la surveillance d'une épreuve pharmacodynamique et d'une expansion volumique. La pression artérielle pulmonaire s'élève bien avant la pression veineuse centrale et constitue ainsi un bien meilleur reflet de la compétence cardiaque que la pression veineuse centrale. Cependant, la pression artérielle pulmonaire ne représente la pression auriculaire gauche qu'en l'absence d'anomalies circulatoires pulmonaires.

6)- Les pressions auriculaire et ventriculaire gauches.

Si le cathétérisme des cavités gauches constitue la méthode de choix pour explorer la fonction ventriculaire gauche, il expose à des risques chez un malade atteint d'infarctus myocardique avec état de choc. Il a cependant été tenté. COHN a exploré par cathétérisme droit et gauche la fonction cardiaque et observe, au cours de l'infarctus myocardique avec choc, une élévation de la LVEDP à 23 mm Hg en moyenne, une élévation de la pression moyenne diastolique ventriculaire gauche, une pression auriculaire droite à 9,5 mm Hg en moyenne. Il utilise la LVEDP et la RAP comme index de remplissage ventriculaire gauche et ventriculaire droit et la différence LVEDP - RAP ou le rapport $\frac{LVEDP}{RAP}$ comme index de l'asymétrie fonctionnelle ventriculaire droite et gauche. Le rapport est augmenté à 2,65 ; la différence à 12,7 mm Hg au cours de l'infarctus myocardique avec choc traduisant la défaillance ventriculaire gauche.

Il faut surtout insister sur le fait qu'il n'y a pas de relation entre la LVEDP et la RAP au cours de l'infarctus myocardique avec choc et que la relation entre LVEDP et PAP n'existe qu'en l'absence d'anomalies circulatoires pulmonaires.

7)- La volémie.

La détermination du volume plasmatique et globulaire par radio-isotopes constitue une méthode de choix pour juger de la masse sanguine circulante. Au cours du choc, cette méthode peut être une source d'erreurs dues : au facteur dilutionnel chez un malade perfusé, à la réduction du temps de circulation, surtout à la séquestration du sang dans les capillaires. On propose donc de toujours corroborer cette mesure avec celle de la pression veineuse centrale et de l'hématocrite central.

Au cours de l'infarctus myocardique avec état de choc, la masse sanguine mesurée par radio-isotopes a été trouvée parfois légèrement diminuée, mais on peut apprécier à 20 % la fréquence de l'hypovolémie, jugée sur la pression veineuse centrale, l'Ht et la volémie.

8)- La microcirculation - Les débits régionaux.

- La mesure de la pression veineuse centrale et de la pression artérielle reflète le gradient de pression artériolo-veinulaire, mais ne permet pas d'estimer le flux périphérique, du fait des modifications de la microcirculation au cours du choc avec ouverture de shunts artériolo-veineux et fermeture du sphincter précapillaire.

- La mesure de la température cutanée a été proposée comme méthode de mesure de la circulation périphérique. On a trouvé, au cours du choc, une corrélation étroite entre la température de la peau de la face plantaire du gros orteil et le débit cardiaque.

- La mesure des débits régionaux de segments de membres est basée actuellement sur les méthodes de plathysmographie, et les mesures de clearance d'un indicateur isotopique injecté localement. En fait, l'appréciation des débits régionaux au cours

du choc reste actuellement clinique :

. état psychique pour la circulation cérébrale,

. diurèse horaire pour la circulation rénale,

. sudation et température pour la circulation cutanée.

Au terme de cette analyse des mesures hémodynamiques, on peut dire que la définition clinique du choc, caractérisé classiquement par un état associant une hypotension artérielle, une tachycardie ou une bradycardie, une diminution de l'amplitude des pouls périphériques, une oligo-anurie, des troubles de la conscience et des signes cutanés tels que sueurs, pâleur, cyanose, refroidissement des extrémités, laisse en fait dans l'ombre la plupart des conditions hémodynamiques qui dominent le syndrome et qui en conditionnent le pronostic.

LES CONDITIONS HEMODYNAMIQUES AU COURS DE L'INFARCTUS MYOCARDIQUE AVEC CHOC

A)- Expérimentalement :

L'infarctus du myocarde peut être réalisé :

- soit par une occlusion coronaire par compression externe par un ballon ;

- soit par une ligature d'une artère coronaire ;

- soit par l'injection de microsphères de mercure dans une ou plusieurs artères coronaires.

CORDAY (96) observe, après ligature d'une artère coronaire, que le myocarde continue de se contracter. En cas d'hypotension associée, le territoire ischémié se cyanose et perd sa contractilité. L'asynergie de contractilité myocardique et la chute du débit cardiaque déterminent une diminution de la pression de perfusion coronaire et une augmentation de la zone infarcie. Après injection de microsphères dans la circulation coronaire, CORDAY note une baisse

de la pression sanguine moyenne, une baisse du débit cardiaque (de 50 %), du travail cardiaque, du flux coronaire, et une augmentation des résistances périphériques.

AGRESS (6) note, par la méthode d'injection des microsphères, que l'apparition du choc est indépendante de l'importance de la lésion myocardique, qu'il existe toujours une chute du débit cardiaque de 40 % qu'il y ait ou non état de choc, que la défaillance cardiaque n'est pas la cause du choc (la pression auriculaire gauche et la LVEDP sont normales ; même chez l'animal choqué, on peut élever la pression intra-ventriculaire jusqu'à 200 mm Hg), que l'hypovolémie est de l'ordre de 16 %, et donc insuffisante à causer le choc (il faudrait une chute de 40 %), que le choc n'est produit ni par la stimulation ni par la section des nerfs pneumogastriques, que le choc peut survenir en normotension avec baisse du débit cardiaque et élévation des résistances périphériques.

LLUCH et coll. (319) observent après injection de microsphères une baisse de la pression artérielle, une chute du débit cardiaque de l'ordre de 40 %, une élévation des résistances périphériques de 45 % ; la pression de l'artère pulmonaire s'élève, la LVEDP est d'abord normale, puis s'élève, la fréquence cardiaque s'accroît de 25 %. Le volume sanguin total baisse de 10 %, le contenu artérielle en O_2 ne change pas. Pour ces auteurs, le fait le plus frappant est le développement d'une insuffisance ventriculaire gauche aiguë, plus que l'état de choc.

KUMAR et coll. (290) utilisent la méthode de l'occlusion de la coronaire antérieure par un ballon chez le chien. Il étudie la courbe de fonction ventriculaire gauche, en mesurant la pression ventriculaire gauche après élévation progressive de la pression ventriculaire gauche télédiastolique par compression aortique (la LVEDP étant mesurée par pression artérielle pulmonaire par cathéter flottant). Il observe une dépression de la courbe de fonction

ventriculaire à tous les niveaux de pression télédiastolique ventriculaire gauche et un déplacement à droite de cette courbe. Une semaine plus tard, il observe une récupération avec un déplacement en haut et à gauche de la courbe de ponction ventriculaire, mais cette récupération est encore incomplète, surtout au niveau de la portion ascendante de la courbe. La pression ventriculaire gauche maxima développée, reflet de la force ventriculaire gauche maxima développée qui est normalement de 216 mm Hg, baisse à 174 mm Hg. Sur une semaine, elle récupère 95 % de sa valeur. Le pourcentage de pression maxima développée pour une valeur de la pression télédiastolique ventriculaire gauche qui est pour un ventricule gauche normal atteint pour la valeur de 25 mm Hg de LVEDP, est atteint au cours de l'infarctus myocardique pour une valeur de 35 à 40 mm Hg de LVEDP avec récupération en une semaine.

En ce qui concerne la portion descendante de la courbe de fonction ventriculaire, normalement pour une LVEDP de 50 mm Hg, la chute de la pression ventriculaire gauche est de 60 % : après infarctus myocardique, elle est de 5,5 %, après récupération de 3,2 %. L'infarctus du myocarde, qui se caractérise ainsi par une chute du débit cardiaque, du V.S. et une élévation de la pression de remplissage ventriculaire gauche avec dépression de la fonction ventriculaire gauche, récupère une semaine plus tard avec un débit cardiaque et un V.S. normaux, une LVEDP qui baisse, mais reste encore supérieure à la normale.

De ces études expérimentales, deux conclusions peuvent déjà apparaître :

- L'infarctus du myocarde détermine très fréquemment une insuffisance ventriculaire gauche aiguë et régressive, avec dépression de fonction ventriculaire gauche et chute du débit cardiaque.

- L'état de choc peut apparaître, indépendamment de l'insuffisance ventriculaire gauche, sans rapport avec l'importance de la lésion myocardique ; trois paramètres hémodynamiques le caractérisent :

le débit cardiaque qui chute constamment, la tension artérielle qui baisse habituellement, et les résistances périphériques qui peuvent s'élever ou rester normales; enfin l'hypovolémie est insuffisante à l'expliquer.

B)- Chez l'homme.

FREIS (162), étudiant 11 malades en infarctus du myocarde, les divise en trois groupes : modéré, sévère, choc cardiogénique. Il note que la gravité du tableau est proportionnelle à la baisse du volume systolique, que la volémie n'est pas significativement réduite, ce qui attribue la baisse du volume systolique à la défaillance de la pompe cardiaque, que les signes de choc (pâleur, refroidissement, sueurs, troubles mentaux, diminution de l'amplitude du pouls) peuvent exister, alors que la pression artérielle fémorale n'est pas abaissée, que les modifications essentielles sur le plan hémodynamique au cours du choc sont : la chute du débit cardiaque, la chute du V.S., l'élévation des résistances périphériques, l'augmentation de la fréquence cardiaque, l'élévation de la pression veineuse centrale, l'allongement du temps de circulation.

MACKENZIE et coll., en 1964 (336), étudiant 15 infarctus du myocarde, les divisent en deux groupes : ceux présentant un état de choc et ceux n'en présentant pas. Les malades choqués présentaient une chute de la tension artérielle, une chute du débit cardiaque, une baisse du V.S. et tachycardie, des résistances périphériques normales ou modérément élevées, une élévation de la pression auriculaire droite, une augmentation du volume cardio-pulmonaire, un allongement du temps de transit moyen. Les malades non choqués présentaient un débit cardiaque normal ou peu diminué, des résistances périphériques élevées, abaissées ou normales, une élévation de la pression auriculaire droite, un volume cardio-pulmonaire peu augmenté, un allongement du temps de transit moyen. Il conclut que l'anomalie majeure est la baisse du débit cardiaque et du V.S. qui paraît proportionnelle aux

signes cliniques, les valeurs les plus basses étant observées pour les malades choqués. Les résistances périphériques peuvent être modérément augmentées ou rester inchangées, ce qui traduirait une absence de régulation réflexe qui normalement devrait apparaître pour compenser la baisse du débit cardiaque et assurer le maintien de la tension artérielle.

MALMCRONA et VARNAUSKAS, en 1964 (333), étudiant 41 malades atteints d'infarctus du myocarde, observent également une chute habituelle du débit cardiaque et de la tension artérielle, mais ils mettent surtout en évidence le rôle de la température centrale, en montrant que le débit cardiaque peut être très élevée (à 11,2 l. chez un malade) dès le premier jour de l'infarctus , que chez les malades présentant une hyperthermie à plus de 38° il existe une corrélation étroite entre la température centrale qui est élevée et les résistances périphériques qui sont effondrées, l'élévation de la température centrale et l'élévation du débit cardiaque, la baisse des résistances périphériques et l'élévation de la tension artérielle, tandis que tension artérielle et débit cardiaque ne corrèlent pas. Ils montrent également que la chute du débit cardiaque peut être due à une arythmie, telle qu'une fibrillation auriculaire ou un bloc auriculo-ventriculaire.

SHUBIN et WEIL, en 1965 (462), observent, au cours de l'infarctus myocardique aigu, une baisse de l'index cardiaque et une élévation des résistances périphériques, une pression veineuse centrale normale ou élevée, un allongement du temps moyen de circulation d'un colorant ; en cas de choc associé, l'index cardiaque s'est effondré, les résistances périphériques sont élevées, la pression veineuse centrale est élevée à 15 mm Hg;en cas d'insuffisance cardiaque congestive associée, il existe un oedème pulmonaire, la pression artérielle est $\geq$ à 90 mm Hg, l'index cardiaque est abaissé à 1,7 l/min., les résistances périphériques sont élevées.

GUNNAR et coll., en 1966 (206), sur 12 cas

d'infarctus du myocarde, notent un débit cardiaque à 3,8 l/mn en absence de choc associé, à 2,2 l/mn en présence de choc associé avec une hypotension artérielle à 5 de maxima et des résistances périphériques élevées ou abaissées, tandis que la pression veineuse centrale est élevée ou basse.

THOMAS, MALMCRONA et SHILLINGFORD, en 1966 (506), étudiant 7 malades, mettent en évidence la relation qui existe entre le débit cardiaque, la tension artérielle et les résistances périphériques:

$$DC = \frac{PA}{RVST}$$

et entre le débit cardiaque, le volume systolique et la fréquence cardiaque :

$$DC = VS \times W$$

et la nécessité d'interpréter la variation de l'un de ces facteurs en fonction de celle des autres.

KNUTSEN et BROCK , en 1968 (277), étudiant 7 malades atteints d'oedème pulmonaire au cours d'un infarctus myocardique sans état de choc, observent une tachycardie, une baisse du volume systolique, une élévation relative de la tension artérielle pour un débit cardiaque proche de la normale. En cours d'évolution thérapeutique, ils observent une normalisation des données avec une meilleure corrélation entre le volume systolique et le volume sanguin circulant. Ces auteurs rappellent, avec LUISAD , que l'oedème pulmonaire au cours de l'infarctus myocardique massif s'accompagne d'une baisse du débit cardiaque ou d'une hypotension artérielle et d'une élévation modérée de la pression artérielle pulmonaire, tandis que l'oedème pulmonaire qui survient chez le coronarien moyen s'accompagne d'une élévation du débit cardiaque, de la tension artérielle et de la pression artérielle pulmonaire.

Enfin, deux travaux font état de mesures hémodynamiques à distance de l'infarctus myocardique :

- MALMCRONA et VARNAVSKAS (334) font état de

débit cardiaque et de volume systolique à la convalescence améliorés par rapport à la phase aiguë, mais qui restent inférieurs à la normale aussi bien au repos qu'à l'exercice ; et également d'une élévation de la différence artério-veineuse en O_2.

EDDY et SINGH (139) montrent une amélioration de l'hypertension pulmonaire et une normalisation de la pression artérielle pulmonaire 24 heures après l'infarctus.

De l'analyse de ces travaux, on peut conclure avec ces auteurs que :

- Le paramètre hémodynamique majeur au cours du choc de l'infarctus myocardique est la baisse du débit cardiaque. La sévérité du tableau clinique va en général de pair avec l'importance de la réduction du débit cardiaque : les malades présentant les signes cliniques de choc (pâleur, refroidissement des extrémités, sueurs, hypotension systémique, troubles de la conscience, oligo-anurie) sont en général, ceux qui ont un débit cardiaque et un volume systolique les plus bas.

- L'hypotension artérielle ne constitue pas un critère hémodynamique de choc cardiogénique.

. La tension artérielle dépend, en effet, du débit cardiaque et des résistances périphériques.

. Une hypotension artérielle peut n'être due qu'à une chute des résistances périphériques, alors que le volume systolique, le débit cardiaque et la fréquence cardiaque sont élevées.

Une hypotension artérielle avec chute des résistances périphériques et augmentation du débit cardiaque, du volume systolique et de la fréquence cardiaque, peut s'accompagner d'une peau apparemment normale en couleur et en température.

Un diagramme présenté par FANTINI et SCARPELLI (154) montre bien que l'hypotension artérielle est relativement moindre quand les RVST sont

élevées que lorsque les RVST sont abaissées.

Il est donc faux de dire que la défaillance myocardique attestée par la baisse du volume systolique et du débit cardiaque est l'anomalie la plus communément associée à l'hypotension systémique (SHILLIGFORD). Ce serait négliger totalement le rôle des résistances périphériques.

L'une des preuves les plus flagrantes est donnée par l'hypotension artérielle qui accompagne les infarctus fébriles : la fièvre, en réduisant les résistances périphériques, détermine une hypotension artérielle et une vaso-dilatation, tandis que le débit cardiaque est normal ou élevé, le malade bien perfusé et chaud.

De même, quand une vaso-constriction survient sur un malade en insuffisance ventriculaire gauche avec élévation de la pression auriculaire gauche, il y a une circulation périphérique inadéquate, alors que la tension artérielle est proche de la normale.

Il faut donc attribuer une bien plus grande valeur à la baisse relative de la tension artérielle, plutôt qu'au chiffre absolu, en se rappelant encore des discordances qui peuvent exister entre la pression artérielle sanglante et la pression artérielle prise au brassard.

- Chez un sujet en rythme sinusal, la chute du débit cardiaque entraîne, soit une augmentation de la fréquence cardiaque, soit une augmentation des résistances périphériques pour maintenir une tension artérielle qui chute cependant relativement et qui récupère en 6 à 12 heures. Ce mécanisme d'adaptation réflexe constitue là l'explication de l'hypotension précoce relative que l'on observe au cours de l'infarctus myocardique non compliqué.

- L'état de choc se caractérise au contraire par l'absence de ce processus d'adaptation réflexe :

. il n'y a pas de corrélation entre l'hypotension et la tachycardie ;

. les résistances périphériques ne varient pas en fonction de l'hypotension ou de la chute du débit cardiaque.

Au cours de l'infarctus myocardique avec état de choc (SHILLINGFORD et THOMAS) (463), bien que la défaillance de ces mécanismes réflexes normaux n'a pu être formellement démontrée (313-335), on tend à l'admettre (AGRESS, BINDER). Tout se passe comme si la donnée constante est la chute du débit cardiaque et que ce qui détermine ou non l'existence ou non de signes de choc soit la réponse circulatoire périphérique.

- Cette réponse vaso-motrice périphérique n'est pas univoque. Elle dépend de la réactivité de chaque territoire, de l'ajustement des résistances artériolaires à la baisse du débit cardiaque, de l'effet des catécholamines endogènes, des conséquences de l'hypoperfusion tissulaire sur la microcirculation.

La diminution du débit cardiaque va entraîner un ajustement des résistances artériolaires de façon à assurer une pression de perfusion au niveau des territoires coronaire et cérébral, au détriment des territoires cutané, musculaire et splanchnique (97).

La vaso-constriction artériolaire des territoires cutané et musculaire détermine une hypovascularisation qui se traduit par : une pâleur, un refroidissement des extrémités, une cyanose, des sueurs, des marbrures, des lividités. Cette vaso-constriction artériolaire et veinulaire entraîne un shunting artériolo-veinulaire du sang et une diminution du flux capillaire, démontrés par la mesure du coefficient d'extraction du rubidium (462). Cette exclusion circulatoire détermine une anoxie tissulaire et le développement d'un métabolisme anaérobie et d'une acidose métabolique. Celle-ci rend les

sphincters pré- et post-capillaires moins sensibles aux effets des catécholamines. Les sphincters artériolaires ne peuvent assurer le maintien d'un tonus artériolaire ; les sphincters veinulaires, moins sensibles à l'acidose, maintiennent un état de vaso-constriction veinulaire. Il en résulte une congestion capillaire et une séquestration de sang à la périphérie. Celle-ci diminue le volume sanguin circulant, le retour veineux, et participe à la défaillance myocardique (318). La pérennisation de cet état favorise le passage de liquide du secteur intra-vasculaire au secteur extra-vasculaire (204), augmente l'agrégation érythrocytaire (449) et plaquettaire (457), et favorise la libération de substances vaso-dilatatrices par le territoire ischémié (H^+, K^+, acétate, citrate, pyruvate, inosine et adénosine) (197 - 462 - 216 - 217). Ce sont là les conditions du choc dit irréversible (462 - 467).

Au niveau du rein, l'insuffisance de la perfusion rénale du fait de l'hypotension, éventuellement associée à une vaso-constriction rénale, va réaliser les conditions d'un rein de choc dont la conséquence sera une oligo-anurie.

La circulation splanchnique est également soumise à une vaso-constriction. L'insuffisance de la perfusion hépatique entraîne une libération des enzymes cellulaires et contribue au développement de l'acidose métabolique.

Les circulations cérébrale et coronaire sont plus tardivement touchées par la baisse du débit cardiaque.

. La diminution du débit cérébral se traduit par des troubles de la conscience qui peuvent aller jusqu'au coma.

. L'insuffisance du débit coronarien :

- peut se traduire par des anomalies électriques témoignant de l'ischémie des zones sous-endocardiques (467) ;
- peut être responsable d'une extension

du territoire ischémié initialement, non touché par la nécrose ;

- peut déterminer une diminution de la fonction ventriculaire et le développement d'une insuffisance cardiaque, favorisée par l'hypoxie, l'acidose et l'inefficacité cardiaque aux stimulus adrénergiques (37 - 292).

- Il reste à rappeler qu'un état de choc peut être conditionné par l'apparition d'un trouble du rythme majeur, tel qu'un bloc auriculo-ventriculaire dont la correction conditionnera sa restauration, que l'hypoxémie, l'acidose et l'alcalose favorisent l'apparition des troubles du rythme et que l'acidose diminue la réactivité cardiaque et périphérique aux catécholamines.

- Enfin, la syncope vaso-vagale, que nous étudierons ultérieurement, est un cas à part et ne constitue pas à proprement parler un état de choc.

L'appréciation des conditions hémodynamiques d'un malade atteint d'infarctus du myocarde avec état de choc nécessite donc une exploration hémodynamique corroborée par les données cliniques, biologiques, électriques et radiologiques (188).

Sur le plan clinique, surveillance continue :

- de la T.A.,
- de l'E.C.G.,
- de la diurèse horaire,
- de la température centrale,
- des signes cliniques : cutanés,
  cérébraux.

Sur le plan hémodynamique :

- une mesure du débit cardiaque répétée en cours d'évolution ;

- une détermination de la fonction cardiaque par mise en place d'un microcathéter flottant, per-

mettant d'avoir la pression auriculaire droite, la pression télédiastolique ventriculaire droite, la pression artérielle pulmonaire et un prélèvement de sang veineux mêlé ;

- une détermination du volume sanguin circulant (mesure du volume globulaire par hématies marquées au Chrome 51, du volume plasmatique par albumine humaine marquée à l'iode 131) et du volume sanguin central.

Sur le plan biologique :

- une gazométrie artérielle : CO_2 total, bass excess HbO_2, pO_2, pCO_2, pH, IA ;

- un dosage de la lactacidémie et de la pyruvicémie et une détermination de l'excess lactate.

Il serait souhaitable de déterminer la consommation d'oxygène ($DC \times CaO_2 - C\bar{v}O_2$).

LA FONCTION RÉNALE AU COURS DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE AVEC CHOC ET INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE

La fonction rénale au cours de l'infarctus du myocarde est conditionnée par deux facteurs :

- la présence d'un état de choc qui entraîne une insuffisance rénale aiguë ;

- le développement d'une insuffisance cardiaque congestive, soit préexistante, soit secondaire à l'infarctus myocardique.

Nous étudierons successivement :

- l'équilibre hydro-électrolytique chez le cardiaque ;

- les conditions hémodynamiques rénales au cours de l'insuffisance cardiaque congestive et de l'état de choc ;

- les facteurs hormonaux.

o

o o

L'ÉQUILIBRE HYDRO-ELECTROLYTIQUE DU SUJET EN INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE

En 1944, ELKINSON faisait de la natrémie un index de l'osmolarité des liquides extra-cellulaires. Dans un travail maintenant classique, EDELMAN, en 1958 (138), a démontré la relation linéaire entre

l'osmolarité plasmatique et la natrémie, quand on supprimait les effets osmotiques de l'urée et du glucose :

$$HS = 1,75\ Na'_s + 0,0556\ G_p + 0,357\ NPN_p + 10,1$$

HS : osmolarité plasmatique
Na'_s : natrémie corrigée
G_p : glycémie
NPN_p : urée sanguine

Il mettait surtout en évidence une équation fondamentale liant la natrémie, le Na échangeable, le K échangeable et l'eau totale de l'organisme :

$$Na'_s = b \frac{Nae + Ke}{TBW} + B$$

qui est indépendante des variations du pH, de la glycémie, de l'azotémie, et qui se retrouve aussi bien dans les conditions normales que dans de nombreux états pathologiques et en particulier, en ce qui concerne le cardiaque, qu'il y ait ou non oedèmes. La natrémie reflète ainsi le rapport $\frac{Nae + Ke}{TBW}$ et dépend de ces trois facteurs :

$$\Delta Na's = 1,11\ \Delta \left[(Nae + Ke) / TBW \right].$$

Une hyponatrémie apparaît ainsi pouvoir être due à une diminution du pool Na, du pool K, à une augmentation de l'eau totale ou à l'association de ces facteurs.

FARBER et SOBERMAN, en 1956, considéraient que l'insuffisant cardiaque oedémateux présentait un rapport $\frac{Nae}{TBW}$ plus élevé que l'insuffisant hépatique et rénal. Ils suggéraient par là un accroissement relatif du pool sodé chez l'insuffisant cardiaque.

BIRKENFELD et coll. (39) ont montré que le cardiaque oedémateux présentait un Nae augmenté,

un rapport $\frac{Nae}{TBW}$ augmenté, un rapport $\frac{Nae}{Ke}$ augmenté, tandis que le TBW était peu modifié, le Ke peu modifié et le rapport $\frac{Ke}{TBW}$ diminué. Ils concluaient ainsi à un accroissement du Nae par kg de poids sec et par litre d'eau totale chez le cardiaque, et à un accroissement de l'eau totale par rapport au poids sec. Enfin, le rapport $\frac{Ke}{TBW}$ modérément diminué pouvait traduire aussi bien une déplétion K par réduction de la masse grasse qu'une hémodilution.

CAROLL et FARBER (70) ont démontré que le cardiaque oedémateux présente un Nae augmenté sans variation de l'eau totale, un rapport $\frac{Nae}{TBW}$ augmenté, un Ke inchangé. La régression des oedèmes s'accompagne d'une normalisation du Nae et du rapport $\frac{Nae}{TBW}$ sans changement de l'eau totale. Le cardiaque non oedémateux conserve un Nae plus élevé que ne le voudraient son poids corporel et son eau totale. Après ELKINTON et EDELMAN, ces auteurs évoquaient l'existence possible chez le cardiaque d'un pool sodé osmotiquement inactif qui serait lié aux protéines du tissu osseux ou cartilagineux.

En 1967, CAROLL reprend cette hypothèse, tandis que WYNN et EDELMAN pensent que l'existence d'un pool électrolytique osmotiquement inactif ne constitue pas un facteur déterminant au cours de l'insuffisance cardiaque.

Ainsi, CAROLL, GOTTERER et ALTSCHULLER trouvent, chez le cardiaque compensé, un Nae augmenté, un TBW non modifié, un $\frac{Nae}{TBW}$ augmenté et un TBK mesuré par comptage in toto non modifié. L'accroissement du Nae paraît ainsi relativement plus élevé que ne le voudrait l'eau totale. Ils rapprochent de cette hypothèse le fait qu'au cours de l'acidose, le Na osseux peut être échangé avec des ions H+ (LEVITT), et qu'au cours du jeûne il y a une mobilisation du Na osseux et une rétention d'eau (ELSBACH). Cepen-

dant, dans l'insuffisance cardiaque, il n'y a pas de variation de la concentration du Na de l'os. (PELLEGRINO et FARBER).

OLESEN, en 1964 (394), montrait que le cardiaque présentait un Ke diminué (cette baisse du Ke est moindre chez le cardiaque non oedémateux que chez le cardiaque oedémateux), un Nae augmenté, un espace brome et un espace chlore augmentés, traduisant un accroissement de l'eau extra-cellulaire. Le Na extra-cellulaire est augmenté. Le Na résiduel, c'est-à-dire la part de Nae qui ne correspond pas au Na extra-cellulaire, ne varie pas significativement chez le cardiaque oedémateux et non oedémateux, ce qui élimine la possibilité d'un pool sodé en dehors du secteur extra-cellulaire. La somme Nae + Ke est augmentée. Le rapport $\frac{Nae}{Ke}$ est accru ; il est de 1,09 chez le cardiaque non oedémateux et de 1,86 chez le cardiaque oedémateux. La masse cellulaire corporelle mesurée par le K intra-cellulaire est réduite chez le cardiaque oedémateux ; elle est inchangée chez le cardiaque non oedémateux. L'accroissement de l'eau extra-cellulaire est plus grand chez le cardiaque oedémateux que chez le cardiaque non oedémateux.

Enfin, la somme de la masse solide extra-cellulaire et de la masse grasse est réduite, et cette réduction est plus marquée chez le cardiaque oedémateux que chez le cardiaque non oedémateux ; tandis que la masse corporelle totale est plus élevée chez le cardiaque oedémateux que chez le cardiaque non oedémateux.

OLESEN conclut que la composition corporelle du cardiaque se caractérise par un accroissement du Nae, du Cle, du rapport Nae/Ke. La baisse du Ka pourrait être due aussi bien à une réduction de la concentration intra-cellulaire en K qu'à une réduction de la masse cellulaire totale. L'absence d'une réduction du rapport K/N musculaire chez le cardiaque, le maintien de la balance K chez le cardiaque même soumis à un traitement diurétique, la réduction de l'eau intra-cellulaire montrent que, chez le car-

diaque, la déplétion K joue un rôle mineur et que la réduction de la masse corporelle totale est la cause majeure de la baisse du Ke.

Dans un deuxième travail, OLESEN, en 1967 (395), considérant que le Na représente le cation extra-cellulaire principal, le K le cation intra-cellulaire principal, que la somme Na + K dans le secteur extra-cellulaire est égale à la somme Na + K dans le secteur intra-cellulaire, admet que la somme Na + K corporelle peut être considérée comme l'expression déterminant l'eau totale. Ceci est démontré par l'étroite corrélation qui existe entre Nae + Ke et TBW, chez le cardiaque normonatrémique, et celle qui existe entre $\frac{Nae + Ke}{Na's + K's}$ et TBW, chez le cardiaque normo et hyponatrémique.

Ceci est exprimé dans les équations suivantes :

$$Nae + Ke = b\ TBW + a. \quad \text{(MOORE)}$$

$$Na's = b\ \frac{Nae + Ke}{TBW} = a. \quad \text{(EDELMAN)}$$

$$Na's + K's = b.\ \frac{Nae + Ke}{TBW} + a.$$

$$\frac{Nae + Ke}{Na's + K's} = b.\ TBW + a. \quad \text{(OLESEN)}$$

Le terme $\frac{Nae + Ke}{Na's + K's}$ représente l'espace cationique corporel, à condition que la concentration cationique extra-cellulaire soit égale à la concentration cationique intra-cellulaire. Ses variations reflètent les variations de l'eau totale dans la mesure où un secteur cationique échangeable mais osmotiquement inactif, supposé, ne varie pas.

OLESEN montre ainsi que chez le cardiaque oedémateux normonatrémique, il y a une augmentation marquée du Nae, une augmentation modérée des cations échangeables totaux (Nae + Ke) et de l'eau totale et une tendance à la baisse du Ke. Chez le cardiaque

hyponatrémique, les modifications sont similaires; la différence majeure entre les deux groupes tient à ce que les concentrations de Na et les concentrations cationiques Na's et K's dans le plasma sont plus basses chez le cardiaque hyponatrémique que chez le cardiaque normonatrémique. La relation entre Nae + Ke et le TBW est plus étroite chez le cardiaque normonatrémique que chez le cardiaque hyponatrémique, et cela reflète les différences de concentrations cationiques plasmatiques.

Si l'espace cationique corporel $\frac{Nae + Ke}{Na's + K's}$ reflète très étroitement l'eau totale, cela signifie que la quantité de cations échangeables osmotiquement inactifs du sujet hyponatrémique ne diffère pas de celle du sujet normonatrémique. L'hyponatrémie du cardiaque n'est donc pas liée à une inactivation osmotique du Na ou des cations échangeables.

Par ailleurs, en reprenant l'équation d'EDELMAN, l'hyponatrémie peut être liée à une réduction du Nae, du Ke ou à une augmentation de TBW. En mettant en évidence que le cardiaque hyponatrémique possède une masse sodée absolue augmentée, un Ke modérément diminué du fait, soit d'une déplétion potassique secondaire à un traitement diurétique, soit d'une réduction de la masse cellulaire corporelle, et une eau totale augmentée, OLESEN démontre que l'hyponatrémie du cardiaque est due essentiellement à une hémodilution.

LES CONDITIONS HEMODYNAMIQUES RENALES AU COURS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE ET DE L'ETAT DE CHOC

Au cours de l'insuffisance cardiaque congestive, l'anomalie dominante est le défaut d'excrétion sodée. Dans sa genèse, on peut invoquer divers facteurs, les uns hémodynamiques, les autres hormonaux dont la résultante est un accroissement de la réabsorption rénale du sodium et de l'eau qui aboutit à

un état d'hémodilution et de surcharge sodée génératrice d'oedèmes.

Si cet état basal se retrouve chez le sujet atteint d'infarctus du myocarde, qu'il soit ou non préalablement porteur d'une insuffisance cardiaque, le choc détermine une aggravation brutale des conditions de perfusion rénale dont la conséquence la plus manifeste est une oligo-anurie réversible dès que les conditions hémodynamiques rénales sont restaurées.

Normalement, le flux plasmatique rénal représente 25 % du débit cardiaque. Au cours de l'insuffisance cardiaque et en particulier au cours de l'infarctus du myocarde, la baisse du débit cardiaque peut atteindre 50 %. Dans ces mêmes conditions, le flux plasmatique rénal, mesuré par la clearance du PAH, peut être réduit à 1/3 ou 1/6 de sa valeur normale, de sorte qu'il ne représente plus que 8 à 10 % du débit cardiaque du sujet (364).

Cette baisse du flux plasmatique rénal va de pair avec une réduction du taux de filtration glomérulaire mesuré par la clearance de l'inuline ou du mannitol, mais cette réduction est moins importante que ne le voudrait la baisse du débit cardiaque. Le taux de filtration glomérulaire atteint chez le cardiaque 70 à 80 ml/mn, au lieu de 120 à 130 ml/mn normalement.

Il en résulte un accroissement de la fraction de filtration définie par le rapport

$$\frac{\text{Clearance de l'inuline}}{\text{Clearance du P.A.H.}}$$

qui peut être supérieure à 16 % de sa valeur normale (364 - 378), et cet accroissement de la fraction de filtration est d'autant plus élevé que le flux plasmatique rénal est plus bas (246).

Les résistances rénales totales sont accrues, et ceci d'autant plus que l'insuffisance cardiaque est importante, et cet accroissement des résistances

rénales porte essentiellement sur les résistances artériolaires glomérulaires afférentes. Celui des résistances artériolaires glomérulaires efférentes est nettement moindre. Par contre, l'élévation des résistances veinulaires rénales est d'autant plus marquée que l'insuffisance cardiaque droite est prédominante. Enfin, la pression de filtration glomérulaire n'est pas très sensiblement modifiée (246).

La masse tubulaire d'excrétion, déterminée par la mesure du Tm PAH ou excrétion tubulaire maxima du PAH, est réduite, passant de 80 mg/mn à 45 mg/mn. (ALLAN et GOODYER). Le taux d'extraction rénale du PAH est normal (246). La consommation d'oxygène tubulaire, qui normalement représente 1/25 de la consommation d'oxygène rénale, ne représente plus que 1/5 de la consommation d'oxygène rénale.

La pression veineuse rénale est augmentée, et ce d'autant plus que l'insuffisance cardiaque est importante. Mais cet accroissement de la pression veineuse ne détermine une diminution significative du flux plasmatique rénal et de la filtration glomérulaire que s'il est très important (246).

= Les conséquences des modifications hémodynamiques sur l'excrétion sodée.

- La quantité de sodium filtrée par les glomérules peut être estimée par le produit de la clearance de l'inuline par la natrémie (MERRILL) :

$Cl_{inuline}$ ml/mn x Natrémie mEq/l = Na filtré par les glomérules mEq/mn.

Elle est normalement de l'ordre de 24.000 mEq par 24 h.. Toute variation du taux de filtration glomérulaire va donc retentir sur la quantité de sodium présentée aux tubules proximaux et distaux.

- Approximativement, les 2/3 de ce sodium filtré vont être réabsorbés au niveau du tube proximal où le liquide tubulaire demeure iso-osmotique au

plasma et où normalement aucun gradient de sodium n'existe à travers l'épithélium tubulaire. Il est probable que cette réabsorption puisse être active, car d'une part elle peut se faire contre un gradient électro-chimique, et d'autre part il existe une relation linéaire entre la consommation d'oxygène par le rein et la réabsorption sodée (20 à 30 mEq de Na sont réabsorbés par molécule d'oxygène). Il faut noter, à ce sujet, que la consommation d'oxygène totale du rein a été trouvée accrue chez le cardiaque.

- Il est bien établi que la réabsorption fractionnelle de sodium au niveau du tube proximal est constante, quel que soit le taux de filtration glomérulaire, et que le tubule proximal ne possède pas la capacité intrinsèque d'ajuster la quantité de sodium réabsorbé à son niveau en fonction du taux de filtration glomérulaire. Par contre, les variations du taux de filtration glomérulaire conditionnent la quantité de sodium délivré aux tubes proximaux et distaux, qui ont ainsi avec l'anse de Henlé la capacité de modifier la réabsorption sodée tubulaire (DE WARDENER).

- Le rôle d'une variation de la pression osmotique protéinique plasmatique que pourrait induire une élévation de la fraction de filtration est mineur et ne peut rendre compte de la réabsorption sodée tubulaire que dans une proportion de 1 % de la filtration glomérulaire (ULLRICH).

- Par contre, une élévation de la pression hydrostatique dans l'artère rénale peut accroître l'excrétion sodée urinaire, en diminuant la réabsorption sodée tubulaire distale, bien qu'il n'y ait pas de variation de la filtration glomérulaire. Ceci est d'autant plus net que le rein est le siège d'une vaso-dilatation pharmacologiquement induite (EARLEY) (166).

- Les effets d'une expansion volumique sur l'hémodynamique rénale : une augmentation de volume des liquides extra-cellulaires par une perfusion

intra-veineuse de solutions iso- ou hypertoniques ou par une transfusion sanguine détermine un accroissement du flux sanguin rénal (387) et de la filtration glomérulaire. Mais l'effet majeur est un accroissement de l'excrétion sodée urinaire. Cet effet persiste même quand la filtration glomérulaire est réduite, et est attribué à une diminution de la réabsorption tubulaire de sodium (55 - 427).

LES FACTEURS HORMONAUX

En l'absence de modifications hémodynamiques, la persistance d'un défaut d'excrétion sodée chez l'insuffisant cardiaque met en évidence la part de facteurs hormonaux.

= Le système Rénine - Angiotensine - Aldostérone.

La sécrétion de rénine par les cellules juxta-glomérulaires est accrue dans les conditions d'hypovolémie, de réduction de la pression de perfusion rénale, de restriction sodée et d'hypoxie (396).

MERRILL a mis en évidence une augmentation de l'activité vaso-constrictrice du sang veineux rénal au cours de l'insuffisance cardiaque chronique, qu'il attribue à une concentration accrue de rénine.

DE CHAMPLAIN, MASSANI et BROWN confirment l'existence d'un taux accru de rénine plasmatique au cours de l'insuffisance cardiaque.

JOHNSTON (266) montre, au cours de l'insuffisance cardiaque droite expérimentale du chien, la disparition du phénomène d'échappement sodé sous minéralo-corticoïdes, traduisant un accroissement de l'activité du système Rénine - Angiotensine - Aldostérone, ainsi qu'une relation entre le taux de rénine plasmatique et la natrémie.

DE CHAMPLAIN, BOUCHER et GENEST trouvent un taux plasmatique d'angiotensine accru au cours de

l'insuffisance cardiaque congestive, qui baisse de 200 nanogrammes à 49 nanogrammes pour 100 ml de plasma, après traitement digitalique, diurétique, ou après restriction ou déplétion sodée.

Les preuves d'un état d'hyperaldostéronisme au cours de l'insuffisance cardiaque ont été données par DAVIS et LARAGH (110 - 111 - 300) : au cours de l'insuffisance cardiaque, il existe une augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium et de chlore, une réduction de la concentration de sodium et une augmentation de la concentration de potassium dans les urines, la salive, la sueur et les matières fécales ; la surrénalectomie détermine un accroissement de la diurèse chlorurée sodée au cours de l'insuffisance cardiaque expérimentale ; il existe une hypersécrétion de l'aldostérone par le cortex surrénalien, une augmentation du taux plasmatique et urinaire d'aldostérone dont l'inactivation par le foie est réduite du fait de la congestion veineuse hépatique. Il existe enfin une relation entre la survenue des oedèmes et l'existence d'un taux élevé d'hormones cortico-surrénaliennes.

Cependant, WOLFF et LUETSCHER trouvent un taux normal d'aldostérone dans 50 % de cas d'insuffisance cardiaque, malgré un taux élevé de rénine et d'angiotensine plasmatique. On a donc évoqué une défaillance de la réponse normale de sécrétion de l'aldostérone à des hauts niveaux d'angiotensine : KLOPPENBORG observe que l'angiotensine administrée à des sujets en insuffisance cardiaque gauche n'entraîne que peu ou pas d'effet sur la sécrétion d'aldostérone avant ou après traitement diurétique. LARAGH observe que l'administration de sel, chez le sujet en insuffisance cardiaque congestive, détermine une augmentation paradoxale de la sécrétion d'aldostérone (172). ESPINER et VANDER (148) observent qu'une déplétion hydrosodée induite par des diurétiques, chez un cardiaque oedémateux, détermine une diminution de la sécrétion d'aldostérone, et évoquent l'hypothèse qu'une réduction de la délivrance du sodium au tube distal peut réduire la sécrétion d'aldostérone, à

condition que le volume plasmatique soit relativement maintenu.

= L'hormone anti-diurétique (300 - 172).

HAMILTON observe, après destruction de la neuro-hypophyse et création d'un diabète insipide, chez un chien soumis à une constriction de la veine cave, la persistance d'une rétention sodée et d'une ascite.

LARAGH observe, après destruction de la neuro-hypophyse et création d'un diabète insipide, que la constriction de la veine cave entraîne une rétention sodée et une ascite.

STEIN et coll. (494) mesurent l'activité anti-diurétique plasmatique de sujets en insuffisance cardiaque congestive, par bio-assay : le taux normal d'ADH est de 24,1 mU/100 ml. 28 % des sujets en insuffisance cardiaque congestive ont un taux d'ADH accru de 18 %, par rapport à la normale. Il n'existe pas de corrélation entre la rétention d'eau et l'activité antidiurétique des sujets en oedèmes ascitiques. Ce seraient là les preuves du rôle mineur de l'ADH dans l'insuffisance cardiaque.

= Existence d'un troisième facteur hormonal (55).

DE WARDENER, en 1961, observe, chez le chien soumis à un apport en hormones cortico-surrénaliennes et en vasopressine, qu'une surcharge en sel détermine une augmentation de l'excrétion sodée urinaire, même quand le taux de filtration glomérulaire est délibérément réduit. C'était là fournir la preuve que, malgré la réduction du sodium filtré par le glomérule, malgré les conditions expérimentales de réabsorption hydrosodée tubulaire maxima, et indépendamment des variations du taux de filtration glomérulaire, il existait une excrétion sodée.

Par microponctions, DIRKS et d'autres auteurs démontraient que cette excrétion sodée accrue était due à une diminution de la réabsorption fractionnelle du sodium au niveau du tube proximal. De même, il est établi que lors d'une expansion des liquides extra-cellulaires par administration de corticostéroïdes, la baisse de la réabsorption sodée proximale survient quand se développe le phénomène d'échappement, et qu'une contraction des liquides extra-cellulaires ou du volume sanguin détermine une réabsorption accrue de sodium par le tube proximal.

Par des expériences de circulation croisée et d'ectomies partielles, DE WARDENER et JOHNSTON évoquaient l'existence d'un facteur hormonal d'origine rénale dont l'effet serait natriurétique par action vaso-dilatatrice sur les vaisseaux rénaux ou par action directe sur le transport cellulaire de sodium. Le troisième facteur jouerait alors le rôle d'un correcteur de la balance glomérulo-tubulaire (BRICKER).

CONCLUSION

Ce n'est que dans les conditions d'un état de choc que l'on peut parler d'ischémie rénale par effondrement de la pression de perfusion rénale et de la filtration glomérulaire, dont la conséquence est une anurie transitoire et régressive dès que les conditions de perfusion rénale sont restaurées. En dehors de ce cas, la condition dominante au cours de l'infarctus du myocarde au stade aigu est un état de rétention sodée dans le déterminisme duquel il est difficile de faire la part des facteurs hémodynamiques et hormonaux.

LES ANOMALIES ENZYMATIQUES AU COURS DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE AVEC ETAT DE CHOC

(3 - 448 - 408 - 381 - 224 - 48 - 145 - 194)

L'ischémie et la nécrose myocardique, en libérant des enzymes tissulaires, déterminent une élévation de leur taux plasmatique, qui constitue un reflet du degré de l'atteinte cellulaire.

- Les transaminases glutamo-oxalo-acétiques (SGOT) s'élèvent 6 à 12 heures après l'infarctus et atteignent leur maximum en 24 à 48 heures, pour se normaliser au 4ème-7ème jour.

- La créatine phosphokinase plasmatique (CPK) est un enzyme plus spécifique du muscle squelettique et cardiaque. Son taux s'élève 6 heures après l'infarctus, atteint son maximum en 12 à 24 heures et revient rapidement à la normale.

- L'hydroxybutyrate déshydrogénase plasmatique a également été proposée comme test d'ischémie myocardique, en raison de sa simplicité et de sa spécificité.

- La lactico-déshydrogénase sérique (LDH) s'élève 12 à 24 heures après l'infarctus du myocarde, atteint un pic au 2ème-4ème jour et se normalise au 8ème-14ème jour.

L'analyse électro-phorétique a permis d'isoler cinq iso-enzymes de LDH, dont l'une, dont la migration est rapide et qui est thermostable, est spécifique du myocarde.

Au cours de l'infarctus du myocarde avec état de choc, le taux plasmatique de ces enzymes tissulaires n'a pas la valeur qu'on lui accorde dans l'infarctus du myocarde non compliqué, en particulier quant à constituer un index de l'étendue de la nécrose, en raison des conséquences enzymatiques que peut induire l'hypoxie tissulaire due à l'état de choc et l'ischémie de certains organes qui peut compliquer l'état de choc. Nous insisterons seulement sur quelques causes qui peuvent fausser cette appréciation :

- L'hypoxie tissulaire, due au choc, détermine un accroissement considérable de l'activité du système Lactic déshydrogénase qui catalyse la conversion du pyruvate en lactate. Il en résulte une élévation du taux plasmatique des LDH qui n'a que peu de rapport avec celle engendrée par l'ischémie myocardique. La fraction thermo-stable des LDH, qui est plus spécifique du tissu myocardique, constitue un meilleur indice de l'atteinte myocardique.

- L'état de choc peut engendrer une ischémie au niveau de certains organes, en particulier l'intestin, le foie, le rein, qui peut également être responsable d'une élévation des SGOT, des LDH. La nécrose centro-lobulaire hépatique en particulier constitue une cause majeure d'élévation des LDH, associée à une acidose lactique majeure.

- Les arythmies, les processus thrombo-emboliques, une atteinte tissulaire hépatique ou pulmonaire peuvent également déterminer une élévation des LDH et des créatine-phosphokinases.

LES SYNDROMES

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE

La perte de substance que réalise l'infarctus du myocarde, l'extension souvent très importante des lésions anatomiques, l'asynergie fonctionnelle ventriculaire qu'elles entraînent, l'état du myocarde restant dont la compétence fonctionnelle peut être elle-même diminuée du fait de l'hypoxémie, de l'acidose ou encore d'une diminution de réceptivité à l'activité adrénergique, expliquent la fréquence de l'insuffisance ventriculaire gauche et de l'insuffisance cardiaque congestive au cours de l'infarctus du myocarde avec état de choc. C'est la condition hémodynamique qui domine de loin et qui conditionne en grande partie le pronostic et l'évolution thérapeutique.

LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

Cette insuffisance ventriculaire gauche est attestée cliniquement par une tachycardie, par un rythme de galop, par des signes de stase pulmonaire à l'auscultation et à la radiographie.

Nous n'insisterons pas sur le soin qu'il faut attacher à l'examen clinique et l'importance de dépister au plus tôt ces signes qui gardent toute la valeur qu'on leur attribue classiquement. Mais actuellement son diagnostic, pour être précoce, doit reposer sur une élévation de la pression artérielle pulmonaire dont la surveillance s'impose par la mise en place d'un microcathéter flottant dans l'artère pulmonaire, chaque fois que l'on suspecte une évolu-

tion risquée devant un infarctus du myocarde.

La survenue d'un oedème pulmonaire au cours d'un infarctus du myocarde répond à des conditions plus particulières :

- KNUTSEN et BROCH (277), étudiant 7 cas d'oedème pulmonaire au cours d'un infarctus du myocarde, observent en phase aiguë une hypotension artérielle relative, une tachycardie, une diminution du volume systolique, une diminution du volume sanguin total et du volume sanguin central, une élévation des résistances périphériques. A une phase plus tardive, une hypotension artérielle relative, une normalisation de la fréquence cardiaque, une augmentation du volume systolique, une augmentation du rapport volume systolique / volume sanguin central, une baisse très modérée et peu significative de la pression veineuse centrale, des résistances périphériques, du volume sanguin total et du volume sanguin central.

- LUISADA, en 1959, distinguait déjà l'oedème pulmonaire de l'hypertendu coronarien, qui survient chez un malade dont le débit cardiaque, la pression artérielle systémique et la pression artérielle pulmonaire sont élevés, et l'oedème pulmonaire du sujet atteint d'infarctus myocardique massif qui survient chez un malade dont le débit cardiaque est réduit, la pression artérielle systémique normale ou diminuée, et la pression artérielle pulmonaire modérément élevée.

- NIXON (391) présente deux cas de choc cardiogénique par infarctus du myocarde où une LVEDP élevée va de pair avec un oedème pulmonaire, et où une LVEDP normale ne s'accompagne pas d'oedème pulmonaire. Il critique la notion selon laquelle une élévation de la LVEDP serait un signe d'oedème pulmonaire, en présentant un troisième cas de choc par infarctus myocardique compliqué d'un oedème pulmonaire où la LVEDP, mesurée par cathétérisme transetptal, était à 3-5 mm Hg. Il critique de la même façon la valeur de la

pression veineuse centrale comme signe d'oedème pulmonaire au cours d'une insuffisance cardiaque droite, où la réduction de la pression veineuse centrale sous traitement peut ne pas s'accompagner d'une disparition de l'oedème pulmonaire.

Le meilleur indice paraît être, en effet, la pression capillaire pulmonaire, qu'il n'est pas toujours facile d'obtenir en bloquant un cathéter flottant dans l'artère pulmonaire.

L'HEMODYNAMIQUE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE

L'individualité de l'insuffisance cardiaque congestive au cours de l'infarctus du myocarde tient à l'asynergie de la contraction ventriculaire due au territoire ischémié, qu'a bien démontrée GORLIN par ventriculographie (242) : La contraction normale synergique réalise un mouvement concentrique uniforme vers l'intérieur de tous les points de la surface ventriculaire pendant l'éjection systolique. Il en résulte un raccourcissement de 20 % pour l'axe apico-basal et de 50 % pour les axes transversaux. La contraction anormale asynergique due à l'existence d'un territoire myocardique ischémié se caractérise par un gonflement systolique antéro-supérieur suivi d'une expansion paradoxale retardée. L'éjection systolique provient, en définitive, d'une contraction exagérée de la base du coeur, tandis que la portion apicale apporte une contribution négative par son expansion systolique paradoxale. Ce qui aboutit à un transfert de sang dans la région apicale pendant la contraction. HERMAN et GORLIN trouvent ainsi un index cardiaque et un volume systolique nettement réduits, un dp/dt normal ou peu abaissé, une pression télédiastolique ventriculaire gauche augmentée dans 50 % des cas et parfois une augmentation du volume télédiastolique ventriculaire gauche. En étudiant les ischémies myocardiques localisées, ils constatent que les zones antérieures d'asynergie vont de pair avec des lésions de l'artère coronaire antérieure descendante, les zones inférieures d'asynergie avec

des lésions de l'artère circonflexe, de la coronaire droite et postérieure. L'Isuprel améliore le plus souvent la performance fonctionnelle en augmentant l'éjection systolique et diminuant la LVEDP ; l'adrénaline augmente le volume systolique, la pression systolique ventriculaire gauche, et diminue le volume télédiastolique ventriculaire gauche, tandis qu'en ventriculographie on observe une contraction de la zone dyskinétique et une contraction hyperdynamique de la zone restante.

La deuxième particularité de cette insuffisance cardiaque est qu'il s'agit d'une insuffisance cardiaque gauche aiguë, où le mécanisme compensateur que constitue l'hypertrophie des fibres myocardiques n'intervient pratiquement pas. Même dans les cas où l'insuffisance ventriculaire gauche secondaire à l'infarctus myocardique survient chez un malade déjà atteint d'une insuffisance cardiaque préalable, la perte de la masse myocardique constitue une brusque chute de la compétence fonctionnelle du myocarde. Les deux seuls mécanismes compensateurs sont donc l'augmentation de la tension contractile par le mécanisme de Frank-Starling et l'augmentation de l'état contractile par l'activité du système nerveux sympathique, qui sont fonction de l'état du myocarde restant.

Chez un malade en état de choc, en hypoxémie et en acidose métabolique, l'on conçoit que l'insuffisance du débit coronaire, due à l'hypotension systémique, à l'augmentation des besoins énergétiques du myocarde de par l'accroissement du travail de pression et l'accroissement de l'activité adrénergique, l'acidose métabolique diminuant l'effet des catécholamines endogènes sur la contractilité myocardique, la réduction du volume sanguin central (462) rendent ces deux mécanismes compensateurs très aléatoires. Le seul qui subsiste est l'augmentation de la fréquence cardiaque, qui constitue en définitive le phénomène compensateur le plus évident de la chute du volume systolique.

La survenue d'un trouble du rythme, soit secondaire à l'infarctus myocardique lui-même, soit de par l'association de l'anoxie et de l'acidose, met alors le malade dans les conditions hémodynamiques les plus défavorables.

SPANN (491), étudiant l'état contractile du myocarde isolé provenant d'un coeur défaillant, observe ainsi une diminution considérable de la tension active maxima à tous les niveaux de la courbe tension-longueur, une diminution du dp/dt traduisant une diminution de la vitesse de contraction et une diminution de l'état actif du myocarde ; le temps de pic de tension n'est pas modifié, ce qui suggère que la durée de l'état actif n'est pas modifiée. Il peut être augmenté, mécanisme compensant en partie la baisse du dp/dt, une dépression de l'état contractile traduite par un déplacement vers le bas de la courbe force-vélocité avec réduction considérable de la V max., et une diminution de la réponse aux stimuli inotropes (potentiation post-extrasystolique, augmentation de fréquence de stimulation, addition de strophantine). Sur le ventricule entier, il observe : une diminution de la V max. de 40 %, une baisse du pic de tension murale ventriculaire, une augmentation de la tension télédiastolique ventriculaire, une réduction de moitié de la tension isométrique maxima. Le ventricule défaillant fonctionne sur la portion ascendante d'une courbe tension - longueur déprimée et non sur la portion descendante d'une courbe normale. L'augmentation du volume, de la pression et de la tension télédiastoliques permet d'atteindre une tension isométrique qui serait développée par un coeur normal ayant un volume télédiastolique plus bas.

DODGE et BAXLEY (124) notent, chez le sujet atteint de défaillance myocardique post-infarctus myocardique, une élévation de la LVEDP à 26 mm Hg, une baisse de l'index cardiaque à 2,02 l/mn/m2, une augmentation de la différence artério-veineuse en O_2 au repos à 7,28 vol. %, une augmentation du volume télédiastolique à 523 ml, un volume systoli-

que à 42 ml et une fraction d'éjection systolique abaissée à 0,08. La consommation d'O_2 par le ventricule gauche est augmentée, l'efficience myocardique est réduite à 0,2 %.

RUSHMER (441) rappelle que le débit cardiaque et le volume systolique d'un insuffisant cardiaque peuvent être normaux au repos, et accorde beaucoup plus de valeur à la réduction de la vitesse d'éjection du flux mis en évidence par : le dp/dt VG, le dp/dt aortique, le dp/dx et le dv/dt (vitesse et accélération) du flux aortique.

MURRAY et coll. (380), étudiant les effets d'une hypovolémie (par mise en pression négative de la partie inférieure du corps) chez l'insuffisant cardiaque, notent : une augmentation de la fréquence cardiaque, une augmentation des résistances périphériques, une réduction de la PVC, DC, VS, travail systolique, tandis que volume sanguin central et pression artérielle ne se modifient pas.

LE SUBSTRATUM PHYSIO-PATHOLOGIQUE (356 - 413)

Attribuer à telle ou telle anomalie métabolique ou défaut enzymatique le rôle majeur dans le déterminisme de cette insuffisance cardiaque congestive serait négliger l'importance des mécanismes compensateurs physio-pathologiques. Il faut , au contraire, insister sur la pluralité des facteurs déterminants de l'insuffisance cardiaque congestive au cours de l'infarctus myocardique avec état de choc.

= Le métabolisme énergétique du myocarde est le premier à envisager, compte tenu du fait que le maintien des gradients trans-membranaires de Na, de K et de Ca, le maintien de l'intégrité des membranes cellulaires par la synthèse protéique, des concentrations enzymatiques nécessaires à ces processus requièrent de l'énergie. Cette énergie provient du métabolisme hydrocarboné, lipidique et protéinique qui, par l'intermédiaire du cycle de Krebs,

aboutit au transfert des ions H^+ à l'O_2 par l'intermédiaire de la chaîne respiratoire (NAD - Flavoprotéines - Cytochromes), tandis que parallèlement l'ATP est libérée à partir de l'ADP. Cette phosphorylation oxydative est entièrement mitochondriale. Normalement, trois moles d'ATP sont libérées pour un atome d'oxygène utilisé. L'ATP constitue la source immédiate d'énergie pour le coeur, tandis que la créatine-phosphate constitue une forme de réserve énergétique. Qu'en est-il au cours de l'insuffisance cardiaque ? Le métabolisme énergétique pourrait être touché dans sa production, dans sa conservation, dans son utilisation :

- La production énergétique paraît normale ou du moins suffisante à assurer les besoins, au cours de l'insuffisance cardiaque congestive. On a, certes, rapporté une baisse de l'ATP, une baisse du rapport P/O (nombre de moles d'ATP produites pour une mole d'oxygène utilisé) ; certains auteurs ont même observé des anomalies mitochondriales. Mais l'utilisation des substrats énergétiques s'est avérée normale (BING), les anomalies mitochondriales ne s'observent pas constamment au cours de l'insuffisance cardiaque congestive, la MVO_2 a été trouvée normale, l'extraction de l'O_2 est inchangée.

- Le taux des composés riches en énergie (ATP et Cr. P), qui constituent les formes de réserves énergétiques du myocarde, est peu diminué. L'insuffisance cardiaque expérimentale s'accompagne d'une baisse modérée de la Cr. P.. L'insuffisance cardiaque aiguë hypoxique et ischémique s'accompagne d'une baisse de la Cr.P., puis de l'ATP. Mais il n'y a pas de parallélisme entre la variation du taux des composés riches en énergie et les conditions hémodynamiques, et la récupération peut survenir au moment où le taux des composés riches en énergie est encore très diminué. Le muscle papillaire isolé de chat en insuffisance cardiaque droite congestive présente encore des taux de composés riches en énergie normaux au moment où la contractilité est significativement diminuée.

- Si le métabolisme énergétique myocardique est altéré au cours de l'insuffisance cardiaque congestive, il semble bien que ce soit au niveau de l'utilisation de l'énergie.

POOL a montré qu'en bloquant la production d'ATP par la phosphorylation oxydative et la glycolyse anaérobie, l'utilisation de l'ATP et de la Cr.P., dans les conditions basales et dans les conditions de travail, n'était pas plus importante chez le chat en insuffisance ventriculaire droite expérimentale ; la dépression de la fonction ventriculaire va de pair avec la réduction de la quantité d'énergie utilisée, de telle sorte que le rendement du travail mécanique par l'énergie utilisée est peu altéré.

Après une surcharge ventriculaire expérimentale chez l'animal, la concentration en glycogène myocardique est réduite de 50 % (MEERSON), le taux d'oxydation des acides gras est réduit (SPANN). MEERSON a observé une réduction dans l'activité de la transkétolase, nécessaire à la formation du Ribose 5 phosphate (dans le shunt des pentoses phosphates), qui permet la synthèse protéinique et d'acides nucléiques. CHANDLER, SONNENBLICK, SPANN et POOL ont montré que l'activité de l'ATPase myofibrillaire est réduite au cours de l'hypertrophie myocardique ou de la défaillance ventriculaire droite du chat, et que cette réduction semble corréler avec la diminution de l'état contractile des muscles papillaires isolés estimée par la V max. de leur contraction. Or, BARANY a démontré la corrélation qui existe dans le muscle squelettique entre l'activité ATPasique de la myosine et la vitesse de contraction.

Cependant, ce problème n'est pas réglé : LEAGREN et POOL ont montré qu'une altération pharmacologique de l'état contractile du myocarde peut ne pas s'accompagner d'une réduction de l'activité ATPasique. Tandis que GOODKIND a montré que l'hyperthyroïdisme expérimental s'accompagne d'une augmentation de l'activité ATPasique et d'un accroissement de V max..

= La synthèse protéique.

Une augmentation aiguë de la charge imposée au coeur détermine expérimentalement un accroissement de la synthèse protéique qui aboutit à l'hypertrophie compensatrice des myofibrilles. Dans un deuxième temps, le processus de synthèse protéique est réduit; c'est à ce stade que se développe l'insuffisance cardiaque congestive.

La synthèse protéique comporte trois phases : la synthèse du DNA à partir du DNA ; la synthèse du RNA selon le code génétique du DNA (qui utilise la RNA polymérase) ; la synthèse des protéines à partir des acides aminés, selon le code génétique du RNA. Cette troisième phase nécessite le RNA messager qui transcrit le code génétique du DNA au ribosome. La synthèse protéinique ribosomiale nécessite une activation des acides aminés par l'ATP. Cette activation nécessite le RNA de transfert qui détermine la séquence des acides aminés dans le polypeptide nouvellement formé.

La première hypothèse a été de considérer l'existence d'une forme anormale de myosine qui serait synthétisée au cours de l'insuffisance cardiaque. Mais aucune anomalie dans la myosine ou dans l'actine n'a été retrouvée en microscopie électronique. Les principales observations faites au cours de l'insuffisance cardiaque expérimentale sont : une augmentation du contenu total en DNA et en RNA, une augmentation du RNA par rapport à la masse myocardique, c'est-à-dire une augmentation de la concentration du RNA, sans modification de la concentration en DNA. Il s'agit en fait davantage d'une hypertrophie des fibres myocardiques que d'une prolifération cellulaire. Cependant, MEERSON trouve que l'augmentation du contenu du DNA myocardique intéresse le tissu connectif plutôt que les cellules myocardiques elles-mêmes. Il n'y aurait pas d'accroissement de la synthèse du DNA nucléaire. La synthèse du RNA ribosomial serait, par contre, accrue : MEERSON et ALEKHINA observent une augmen-

tation du nombre de nucléoles parallèle à l'hypertrophie myocardique. MOROZ, FANBERG et POSNER trouvent un accroissement des ribosomes, des microsomes et du RNA soluble.

Enfin, SCHREIBER et coll., GUDJARNASON et coll. notent une augmentation de l'incorporation des acides aminés pour la synthèse des polypeptides, dès les premières étapes de la surcharge ventriculaire. Par contre, à la phase d'insuffisance cardiaque congestive, l'incorporation de méthionine S35 dans les protéines mitochondriales est diminuée de 30 %.

= Le couplage Excitation - Contraction.

On entend sous ce terme l'ensemble des processus qui vont de la dépolarisation de la membrane cellulaire par l'excitation électrique à la contraction de la myofibrille suivie de la relaxation et qui comprend deux phases essentielles :

- une augmentation de la concentration en calcium intra-cellulaire par influx de calcium à travers la membrane cellulaire et libération de calcium à partir des stocks intra-cellulaires, qui aboutit à l'activation du mécanisme contractile et à la contraction.

- une diminution de la concentration en calcium intra-cellulaire par déplacement du calcium vers le secteur extra-cellulaire et reprise du calcium par le réticulum sarcoplasmique, qui aboutit à la relaxation.

C'est cette deuxième phase, et en particulier la reprise du calcium par le réticulum sarcoplasmique contre un large quotient de concentration, qui requiert de l'énergie et l'utilisation d'ATP.

GERTZ et coll. ont montré que la reprise du calcium par des fragments de réticulum sarcoplasmique isolés de préparations coeur-poumons en insuffi-

sance cardiaque est déprimée et que l'activité ATPasique est réduite et restaurée par l'ouabaïne.

Sur le myocarde ischémié, KATZ explique la réduction de la compétence myocardique de la compétition entre les ions Ca et les ions H^+ (libérés en excès) au niveau des complexes troponine - tropomyosine, réduisant ainsi le nombre de sites d'interactions entre myosine et actine.

Nous ne saurions terminer ce chapitre sans rappeler que ce sont les catécholamines qui constituent le principal stimulus inotrope de la contractilité myocardique physiologique. Leur déplétion au cours de l'insuffisance cardiaque expérimentale et humaine (CHIDSEN), la réduction de leur biosynthèse reflétée par la baisse de l'activité de la tyrosine hydroxylase (POOL), d'homogénats de myocarde prélevés sur coeur de chien en insuffisance cardiaque, la réduction de leur efficacité du fait de l'acidose, constituent certainement un facteur déterminant de l'insuffisance cardiaque de l'infarctus myocardique avec état de choc. Nous reviendrons sur ce problème en parlant des états de déplétion en catécholamines et des inefficacités cardiaques.

LA VASO-CONSTRICTION ADRÉNO-SYMPATHIQUE

LES CATECHOLAMINES

Noradrénaline et adrénaline sont les deux principales catécholamines synthétisées par l'organisme. Leur précurseur commun est la tyrosine. Celle-ci subit une hydroxylation en méta par la tyrosine hydroxylase pour former la Dopa. La dopa décarboxylase convertit la dopa en dopamine, qui est à son tour transformée en noradrénaline par une hydroxylation en β par la dopamine β oxydase. La catécholamine O méthyl-transférase, qui siège uniquement dans la médullo-surrénale, transforme la norépinéphrine en épinéphrine (356).

Norépinéphrine et épinéphrine sont en partie synthétisées, stockées et sécrétées par les granules chromaffines de la médullo-surrénale (80 % d'adrénaline, près de 20 % de noradrénaline, 1 à 2 % de dopamine). La vitesse de synthèse serait de 20 minutes et le taux d'adrénaline produit en une heure peut atteindre 20 % du contenu total de l'organisme. La demi-vie des catécholamines serait d'une semaine (299). 10 à 25 µg de catécholamines sont sécrétées par jour dans les conditions basales par l'organisme humain. La commande de sécrétion est étroitement subordonnée au système sympathique ; le médiateur est l'acétylcholine. La médullo-surrénale constitue également un lieu de stockage des catécholamines qui sont fixées par les granules chromaffines peu après leur synthèse. Cette mise en réserve a lieu également au niveau des tissus : coeur, rate, foie, accessoirement muscles.

La norépinéphrine est également synthétisée par le cerveau, les ganglions chromaffines extra-surrénaliens, et surtout le tissu nerveux sympathique. La synthèse de la noradrénaline serait ribosomiale dans le corps cellulaire (10). Le rythme de synthèse de la norépinéphrine serait de 5 à 10 % des stocks tissulaires par heure. Il existerait un flux stomato-axonal de granules stockant la noradrénaline. La plus grande partie de la noradrénaline dans les nerfs sympathiques est observée sur de petites vésicules granulaires qui siègent au niveau des terminaisons axonales. La plus grande partie de noradrénaline libérée après stimulation sympathique est récupérée par les terminaisons nerveuses adrénergiques et stockée dans les vésicules pour pouvoir être réutilisée (411). Après stimulation sympathique, la capacité des nerfs de maintenir la libération de norépinéphrine dépend non pas de la quantité libérée, mais de la quantité de norépinéphrine qui échappe à la recapture. La libération dépend du rythme de stimulation. La phénoxybenzamine bloque la recaptation de norépinéphrine et augmente la quantité nette libérée pendant la stimulation nerveuse.

La dégradation enzymatique de la norépinéphrine intervient peu quantitativement (169). La tyramine inhiberait la recaptation de la noradrénaline dans les tissus, mais on ne sait si l'effet de la tyramine se fait au niveau de la membrane axonale ou au niveau des granules. La réserpine bloquerait la captation de la noradrénaline dans les granules et bloquerait la synthèse de la noradrénaline en inhibant la captation de la dopamine (516 - 347).

Les catécholamines subissent une sulfo- et une glycuro-conjugaison hépatique et sont éliminées par le rein. Mais les catécholamines urinaires ne représentent que 2 à 5 % de la sécrétion totale. La majeure partie est soit stockée au niveau des terminaisons nerveuses et des tissus, soit catabolisée :

Désamination de l'adrénaline et de la noradré-

naline par la mono-amino-oxydase, essentiellement au niveau des tissus périphériques et du cerveau. Transméthylation par la catécholamine O-méthyl-transférase, essentiellement au niveau de la médullo-surrénale et des extrémités nerveuses.

Ce qui aboutit à la métadrénaline, à l'acide vanylmandélique (40 % et 42 % des catécholamines urinaires) et également à l'acide homovanylique et acide vanylique et autres composés de dégradation retrouvés dans les urines (373).

= Effets des catécholamines :

A la suite de LANGLEY, ALQUIST suppose l'existence de deux types de récepteurs adrénergiques :

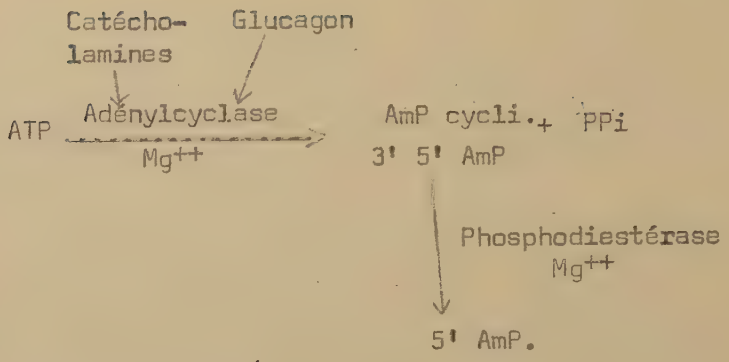
- les récepteurs α, vaso-constricteurs sensibles à l'adrénaline ;

- les récepteurs β, vaso-dilatateurs et cardio-accélérateurs, sensibles à l'adrénaline et à la noradrénaline.

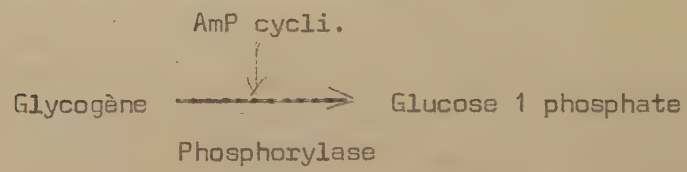
La découverte d'α bloquants (phénoxybenzamine), de β bloquant (propanolol) et de β stimulant (isuprel) a rendu cette théorie plausible. Cependant, si cette conception reste valable dans son ensemble, elle sous-entend tout un système métabolique qui ne peut actuellement être ignoré.

A la suite des travaux de SUTHERLAND, faisant de l'AmP cyclique ou adénosine 3' 5' monophosphate le médiateur intra-cellulaire de l'effet glycogénolytique de l'adrénaline et du glucagon, dans le foie, de nombreux auteurs ont fait de ce système le "messager" intra-cellulaire de nombreux effets hormonaux.

Ce système consiste en la phosphorylation par l'ATP d'un enzyme inactif, l'adényl-cyclase, en présence de magnésium, en un facteur thermo-stable, l'AmP cyclique. Les catécholamines, le glucagon stimuleraient la synthèse de ce facteur.



La découverte de ce système a fait suite aux travaux mettant en évidence que les catécholamines et le glucagon stimuleraient la formation du glucose 1 phosphate à partir du glycogène, non pas en agissant directement sur la phosphorylase, mais en augmentant la synthèse d'AmP cyclique qui, à son tour, est responsable de l'activation de la phosphorylase.



Le système adénylcyclase est largement distribué dans l'organisme : au niveau de toutes les cellules nucléées, et en particulier localisé au niveau du réticulum sarcoplasmique ou des membranes cellulaires, ou encore pour les tissus nerveux au niveau des sites synaptiques ou post-synaptiques.

Le système adénylcyclase est extrêmement sensible à la stimulation hormonale (catécholamines, glucagon, ACTH, TSH, MSH, ...) et son taux paraît dépendre du degré de stimulation hormonale. Enfin, SUTHERLAND fait de l'adénylcyclase le substratum biochimique du β récepteur, ou du moins la première phase d'un système plus complexe.

Ceci pourrait être particulièrement vrai pour le système cardio-vasculaire : l'action β serait liée à un accroissement du taux intra-cellulaire

d'AmP cyclique; l'action α à une réduction du taux intra-cellulaire d'AmP cyclique, au niveau du muscle lisse vasculaire (501). BLINKS et KAUFFMAN trouvent ainsi, sur le myocarde isolé, que la courbe d'inotropisme et de chronotropisme en fonction du taux d'ATP était affectée par les agents β-bloquants. LEVINE et VOGEL observent un effet chronotrope positif chez le chien et chez l'homme, après une injection d'AmP cyclique.

La mise en évidence du rôle de l'AmP cyclique dans la réponse inotrope aux catécholamines repose sur des travaux montrant l'activation de la phosphorylase dans le coeur perfusé. MOYER et coll., DRUMMOND et coll. ont montré que de petites doses d'adrénaline pouvaient accroître la force contractile sans grande variation de l'activité de la phosphorylase. Les β-bloquants empêchent la stimulation du système adénylcyclase in vitro. Les taux tissulaires myocardiques sont élevés après administration d'adrénaline sur le coeur isolé de rat. L'activation du système adénylcyclase est très rapide, précédant la réponse mécanique inotrope et l'activation de la phosphorylase. Le mécanisme par lequel l'AmP cyclique accroîtrait la force contractile myocardique n'est pas connu. On a suggéré un effet sur les mouvements de calcium, et par là même un effet indirect sur l'interaction actine-myosine.

L'AmP cyclique ne paraît pas concernée dans l'effet des glucosides digitaliques, qui agissent en général directement et qui ne déterminent une libération de catécholamines, et par là un accroissement de la force contractile que dans des conditions très particulières.

Enfin, LEVEY et EPSTEIN, considérant l'effet de la thyroxine sur le système adénylcyclase myocardique, aboutissent à l'hypothèse de deux systèmes adénylcyclase : l'un sensible aux catécholamines et qui serait le support biochimique du β récepteur, l'autre sensible à la thyroxine (309). Cette hypothèse de deux systèmes adénylcyclase est corroborée

par un travail de LARAIA et coll. (298) et de BING (187) sur les effets du glucagon qui agirait de la même façon que la thyroxine.

= Effets métaboliques des catécholamines (412).

- Sur le métabolisme glucidique :

. Les catécholamines ont un effet hyperglycémiant très rapide et transitoire. Il est dû à une augmentation de la glycogénolyse hépatique et musculaire et à une diminution de l'utilisation périphérique du glucose par le tissu musculaire. Il y a une disparition du glycogène hépatique qui est ensuite reconstitué à partir des protides (ce qui nécessite la présence d'hormones cortico-surrénaliennes que l'adrénaline contribue à stimuler par l'intermédiaire de l'ACTH), et à partir de l'acide lactique. L'action hyperglycémiante de la noradrénaline est dix fois plus importante que celle de l'adrénaline. La noradrénaline n'agit que sur la glycogénolyse hépatique et reste sans effet sur le glycogène musculaire. L'adrénaline n'intervient sur le métabolisme glucidique qu'en cas de stress.

. L'adrénaline détermine une hyperlactacidémie parallèle à l'hyperglycémie. Cet acide lactique est réutilisé par le foie pour la synthèse du glycogène.

. Les catécholamines déterminent une diminution de l'utilisation périphérique du glucose, soit par un accroissement du shunt des hexoses monophosphates, soit par inhibition de la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques.

. Les catécholamines agissent au niveau des membranes cellulaires en augmentant les taux de AmP cyclique.

- Sur le métabolisme lipidique :

Les catécholamines augmentent les acides gras libres et le glycérol par activation d'une lipase intra-cellulaire qui catalyse l'hydrolyse des triglycérides en acides gras libres et en glycérol.

Les catécholamines augmentent l'utilisation du glucose par le tissu adipeux et la consommation d'oxygène du tissu adipeux.

Le système de la lipase intra-cellulaire est sensible aux catécholamines et également à ACTH, TSH, glucagon, et s'apparente ainsi à la phosphorylase et au système adénylcyclase.

La stimulation sympathique détermine une libération d'acides gras libres à partir du tissu adipeux, une augmentation des acides gras libres et du glycérol dans le sang, une augmentation des triglycérides dans le foie et une surcharge lipidique musculaire et myocardique.

Cet effet lipolytique des catécholamines n'est bloqué ni par les α ni par les β bloquants.

- Sur le métabolisme protidique :

Les catécholamines déterminent une augmentation de la néoglycogenèse d'origine protidique, une diminution de la synthèse protidique et du taux sanguin des acides aminés.

Les catécholamines déterminent une augmentation de la consommation d'O_2, une augmentation du métabolisme basal et une diminution du quotient respiratoire.

LES CATECHOLAMINES DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE

L'existence d'une décharge massive de catécholamines d'origine surrénalienne et sympathique, au cours de l'infarctus myocardique, est largement démontrée. Elle survient précocement et dure habituellement 24 à 72 heures. Dans l'infarctus myocardique non compliqué, l'excrétion urinaire de catécholamines se situe ensuite à des taux normaux et s'élève parfois encore au moment du lever. Dans les cas compliqués d'insuffisance cardiaque congestive, l'excrétion urinaire est encore plus accrue et surtout persiste élevée à des taux comparables à ceux observés chez le malade en insuffisance cardiaque chronique.

Le dosage des catécholamines urinaires constitue un index de l'activité adréno-sympathique. La noradrénaline représente 30 % de la sécrétion surrénalienne en catécholamines. La noradrénaline constitue 75 à 90 % des catécholamines cardiaques, le restant étant représenté par l'adrénaline.

GAZES et coll. (168), étudiant 13 cas d'infarctus myocardique, observent une augmentation du taux de noradrénaline et d'adrénaline plasmatiques dans les 36 à 72 heures qui suivent l'infarctus myocardique, avec ou sans état de choc. Ils notent également que l'exercice chez un coronarien détermine une augmentation modérée de l'excrétion urinaire de catécholamines.

VALORI et coll. (514), étudiant 4 infarctus du myocarde, observent une augmentation de 800 % et de 350 % de l'excrétion urinaire de noradrénaline et d'adrénaline.

HAYASHI et coll. (232), étudiant 28 infarctus myocardiques, observent également une augmentation des taux d'excrétion urinaire de noradrénaline et d'adrénaline, beaucoup plus importante le jour que la nuit. Les taux sont d'autant plus élevés que le malade a présenté des complications (insuffisance

cardiaque gauche ou choc). Ils observent également une corrélation avec le syndrome douloureux infarctoïde.

Mc DONALD et coll. (345), étudiant 50 cas d'infarctus du myocarde, observent un taux de noradrénaline de 0,60 µg/l (contrôle : 0,28 µg/l) et d'adrénaline de 0,25 µg/l (contrôle : 0,25 µg/l) dans le plasma. Les malades soumis à un cathétérisme avaient des taux d'adrénaline plasmatique à 0,28 µg/l ; mais ils attribuent à une diminution de la durée de vie de l'adrénaline les taux normaux observés.

Chez les malades en état de choc, la détermination du taux d'excrétion urinaire des catécholamines est gênée par l'acidose et la diminution du volume urinaire.

WALLACE et KLEIN (521) ont cependant observé des taux normaux chez les malades en état de choc. Ils rapprochent cette observation des cas de choc post-infarctus myocardique avec débit cardiaque élevé et RVST diminuées et attribuent cette condition hémodynamique à une défaillance du système adréno-sympathique à maintenir une activité adrénergique pour compenser l'hypotension artérielle. Ils observent également, au cours de l'infarctus du myocarde, une augmentation du taux des acides gras libres, un accroissement de la tolérance au glucose, une augmentation de la glycogénolyse, une diminution de la sécrétion insulinique pancréatique, et rapprochent ces faits des effets habituels des catécholamines.

GAZES rappelle que l'anoxie, l'accumulation d'acide lactique déterminent également une augmentation du taux de catécholamines circulantes et des catécholamines libérées par le tissu chromaffine myocardique.

La libération accrue de catécholamines se fait, en effet, aussi bien au niveau du tissu myocardique lui-même. Dans le coeur isolé perfusé, l'ischémie produite par une réduction brusque du flux

horaire détermine en quelques secondes une augmentation accrue des catécholamines du sang veineux coronaire (521). RAAB et GIGEE, après autopsie de 85 infarctus myocardiques, observent une augmentation du contenu en catécholamines du tissu myocardique.

RUSSEL observe, après ligature d'une artère coronaire chez le chien, une perte du contenu en catécholamines myocardiques de 75 %, pendant les premières 24 heures (232).

RICHARDSON, après occlusion coronaire, chez le chien normal et surrénalectomisé, observe une augmentation des catécholamines circulantes ; chez le chien soumis à un prétraitement réserpinique, il n'y a pas d'accroissement des taux de noradrénaline. Enfin, ils observent que le contenu en catécholamines du territoire ischémié est plus bas que celui du myocarde (345).

Il faut enfin signaler que cette décharge adrénergique peut être responsable de foyers hémorragiques au niveau du myocarde, de myocardite (345). Et il n'est pas exclu que certains infarctus massifs du myocarde soient liés à une extension de la zone ischémiée, du fait d'une sollicitation continue par les catécholamines endogènes ou exogènes (521).

Les catécholamines peuvent être également responsables d'une congestion veineuse pulmonaire, d'une hypertension artérielle pulmonaire, d'un oedème pulmonaire.

VALORI (514), étudiant ainsi 3 cas d'infarctus du myocarde compliqué d'oedème pulmonaire affirmé cliniquement et radiologiquement, observe des taux de noradrénaline urinaire supérieurs à 75 µg/g de créatinine et d'adrénaline urinaire supérieurs à 10 µg/l de créatinine. Il trouve ainsi une augmentation de fréquence de survenue de l'oedème pulmonaire pour les taux d'adrénaline les plus élevés, mais non pas pour les taux de noradrénaline les plus élevés.

Mac DONALD (345) note une corrélation entre oedème pulmonaire, taux élevés de noradrénaline et arythmie auriculaire, au cours de l'infarctus myocardique.

CATECHOLAMINES ET ARYTHMIES AU COURS DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

La relation qui existe entre la libération accrue de catécholamines et la survenue d'arythmies au cours de l'infarctus du myocarde a été soulignée par de nombreux auteurs.

La survenue d'extrasystoles ventriculaires, de tachycardie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire fait souvent suite à la ligature expérimentale d'une artère coronaire chez le chien.

MALING et MORAN, en 1957, démontrent que les arythmies ventriculaires induites par une perfusion de noradrénaline et d'adrénaline chez le chien sont plus fréquentes après occlusion coronaire. RICHARDSON, en 1960, a trouvé, après ligature coronaire, chez le chien normal et surrénalectomisé, une élévation de la noradrénaline plasmatique qui corrèle avec l'élévation des transaminases et un contenu en catécholamines du territoire myocardique infarci supérieur à celui du myocarde sain.

OPPENHEIMER et coll., en 1965 (462), étudiant l'infarctus du myocarde expérimental du chien, observent, après un prétraitement réserpinique, une diminution du taux des catécholamines plasmatiques et myocardiques et une réduction dans la fréquence de survenue d'extrasystoles ventriculaires et de fibrillation ventriculaire. Il attribue ces arythmies à la libération périphérique de catécholamines autour du territoire myocardique infarci, déterminant une augmentation de l'automaticité myocardique favorisant la survenue d'extrasystoles ventriculaires et un accroissement de la période réfractaire électrique des cellules myocardiques favorisant le déclenchement

d'une tachycardie ventriculaire. La déplétion préalable en catécholamines myocardiques et extra-cardiaques par la réserpine diminuerait le risque de survenue d'une arythmie ventriculaire.

JEWITT et coll. (262), étudiant 55 cas d'infarctus myocardique, trouvent une fréquence accrue d'arythmies ventriculaires précoces chez les malades présentant des taux élevés de noradrénaline urinaire, tandis que cette corrélation n'existe pas pour les arythmies auriculaires. Le bloc auriculo-ventriculaire s'accompagne parfois d'un taux élevé d'excrétion urinaire de catécholamines, mais la corrélation n'est pas significative. La bradycardie sinusale s'accompagne de taux normaux d'excrétion urinaire de catécholamines. Enfin, la survenue tardive d'arythmies ventriculaires (TV, FV) va de pair avec des taux élevés durables de noradrénaline et d'adrénaline urinaires. Il n'existe pas de corrélation entre le taux des LDH (iso-enzyme thermo-stable) et la survenue d'arythmies supra-ventriculaires ou ventriculaires ; mais une corrélation est retrouvée entre le taux de LDH plasmatique et le taux de noradrénaline urinaire. Ils attribuent ces taux élevés de noradrénaline urinaire dans les premières 24 heures, en partie à une libération des catécholamines myocardiques à partir du territoire ischémié. Par contre, la persistance plus tardive de taux élevés pourrait être liée à une libération de catécholamines à partir des terminaisons nerveuses sympathiques post-ganglionnaires ou des tissus périphériques.

Cette relation entre noradrénaline et arythmies ventriculaires, au cours de l'infarctus myocardique, est confirmée par un travail plus récent de Mac DONALD et coll. (345) qui, étudiant les relations entre arythmies et catécholamines, dans 50 cas d'infarctus du myocarde, n'observent pas de différence significative dans les taux d'adrénaline plasmatique entre les malades atteints d'infarctus myocardique sans arythmies, ceux présentant une arythmie ventriculaire (fibrillation ou tachycardie auriculaire), ceux présentant une arythmie ventriculaire (extra-

systoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire) dans les cinq premiers jours de l'infarctus du myocarde, et ceux présentant une arythmie ventriculaire plus tardivement. Par contre, pour la noradrénaline, il y a une différence significative entre ceux ne présentant pas d'arythmies (0,50 µg/l) et ceux présentant une arythmie auriculaire (0,82 µg/l), ou une arythmie ventriculaire précoce (0,77 µg/l). Les malades présentant une arythmie ventriculaire tardive avaient des taux de noradrénaline de 0,48 µg/l et ne différaient donc pas de ceux ne présentant pas d'arythmies. Enfin, parmi les malades présentant une arythmie auriculaire, seuls ceux qui avaient un oedème pulmonaire clinique et radiologique avaient des taux de noradrénaline supérieurs à la normale.

CATÉCHOLAMINES ET ACIDES GRAS LIBRES DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE

Un taux élevé des acides gras libres a souvent été observé dans les premiers jours de l'infarctus du myocarde. Ceci pourrait être dû soit à une diminution de l'utilisation des acides gras libres par le myocarde, mais ceci est peu probable dans un myocarde en ischémie, soit à une libération accrue d'acides gras libres par le myocarde ischémié, ce qui est plus probable. Cette libération d'acides gras libres pourrait être induite par les catécholamines. L'effet des catécholamines sur la libération des acides gras libres à partir du tissu adipeux est, en effet, bien connu. Enfin, une relation entre ces taux accrus d'acides gras libres et la survenue d'arythmies a été soulignée.

OLIVER, en 1968, a ainsi observé que des taux élevés d'acides gras libres vont de pair avec la survenue d'arythmies, et attribue ces taux élevés à la libération de catécholamines.

Chez le chien, KURIEN a observé qu'une élévation des acides gras libres, induite par une injec-

tion d'héparine, après ligature coronaire, est liée à la survenue d'arythmies ventriculaires.

Enfin, HENDERSON, MOST et SONNENBLICK (240) observent une diminution de la contractibilité myocardique par les acides gras et suggèrent que les acides gras libres agiraient sur la disponibilité du calcium par les myofilaments.

OPIE et coll. (208) ont étudié les relations entre acides gras libres, catécholamines, S.T.H. et glucose, dans 35 cas d'infarctus du myocarde avec arythmie (F.A., flutter auriculaire, T.V., F.V., bloc auriculo-ventriculaire). (Le dosage des catécholamines urinaires représente bien les catécholamines plasmatiques. Une corrélation positive a été retrouvée par TOMOMATSU en 1967).

Les taux d'acides gras libres plasmatiques sont élevés dès les premières heures de l'infarctus du myocarde, ainsi que ceux de noradrénaline et d'adrénaline. En général, les taux élevés d'adrénaline urinaire vont de pair avec des taux élevés d'acides gras libres plasmatiques, mais la relation n'est pas clairement établie. De même, pas de corrélation nette entre noradrénaline urinaire et acides gras libres plasmatiques.

La fréquence de survenue d'arythmies auriculaires et ventriculaires corrèle significativement avec les taux élevés d'acides gras libres ($\nearrow$ 1.000 µmoles/l). Une participation de la STH dans le déterminisme de cette libération accrue d'acides gras libres peut être éliminée : les taux de STH se sont avérés normaux. Enfin, l'administration intraveineuse de glucose détermine une réduction de 40 à 50 % des acides gras libres plasmatiques en 10 minutes. Mais le rôle du cortisol, dont le taux est élevé après infarctus du myocarde, n'est pas à exclure.

Les travaux actuels s'orientent vers la détermination du rôle de l'héparine dans la genèse des

arythmies induites par les acides gras libres, en raison essentiellement de l'incidence thérapeutique.

= La stimulation cortico-surrénalienne au cours de l'infarctus du myocarde.

L'accroissement de l'activité hormonale de la cortico-surrénale au cours de l'infarctus du myocarde, avec ou sans choc, est évidente. LOGAN et BAILEY établissent une relation directe de cause à effet entre la nécrose myocardique elle-même et la décharge cortico-surrénale sur la base d'une corrélation entre les taux de corticostéroïdes plasmatiques et les taux de SGOT qu'ils ont mis en évidence.

De nombreux travaux ont confirmé cette hypothèse :

OKA (393), étudiant 12 infarctus myocardiques, trouve un taux de 17-OH cortico-stéroïdes plasmatiques de 26,8 µg/100 ml dans la première semaine (le taux normal étant de 12,7 µg/100 ml plasma en moyenne). Au cours de l'angor sans infarctus myocardique, le taux est de 19,4 µg/100 ml de plasma.

LOGAN et MURDOCH (323) rapportent 63 cas d'infarctus du myocarde où le taux d'hydrocortisone plasmatique est élevé. Cette élévation précède celle des SGOT et dure trois jours. Les taux sont inférieurs à ceux observés au cours du syndrome de Cushing, mais sont significativement anormalement élevés. Ils trouvent une corrélation entre l'élévation du taux d'hydrocortisone plasmatique et celle des SGOT. Ils font de la douleur, de l'hypotension artérielle et de la nécrose myocardique les trois facteurs déclenchant l'activité cortico-surrénalienne.

CONNOLLY et WILLS (95), chez le malade en insuffisance cardiaque, observent un taux élevé de la cortisolémie à 16 µg/100 ml (en particulier à 0 h. et à 9 h.) qui persiste tant que dure l'insuf-

fisance cardiaque congestive et qui régresse avec elle. Compte tenu de la conjugaison hépatique du cortisol, la diminution du flux sanguin hépatique pourrait expliquer une réduction de la clearance hépatique et rénale du cortisol et l'élévation de son taux plasmatique qui en résulte. Cependant, même dans les cirrhoses hépatiques graves, ceci ne suffit pas à expliquer l'hypercortisolémie qui est d'ailleurs observée au cours de tout syndrome de stress (ESGINER, 1966).

KNAPP et coll. (279) constatent la disparition du rythme circadien des 11OH corticostéroïdes chez les malades en insuffisance cardiaque congestive. Leur taux est particulièrement élevé à 20 h., 0 h. et 4 h., parallèlement à un accroissement de la diurèse et de l'électrolyturie nocturne.

BAILEY et coll. (14) déterminent les 17-oxygenic stéroïdes urinaires (17 O.G.S.) (qui représentent les métabolites urinaires de l'hydrocortisone, de la cortisone et de quelques-uns de leurs précurseurs), les 17 OH-corticostéroïdes urinaires (qui représentent l'hydrocortisone, la cortisone et quelques-uns de leurs métabolites urinaires), l'hydrocortisone urinaire "libre", l'hydrocortisone plasmatique dans 18 cas d'infarctus du myocarde. Ils les trouvent élevés et surtout mettent en évidence une corrélation entre les 17 O.G.S. et les SGOT et les LDH, entre l'hydrocortisone et les SGOT. Ceci constitue la meilleure confirmation du travail initial de LOGAN et MURDOCH. Ils critiquent également la notion établie par KLEIN et PALMER en 1963, selon laquelle le pronostic de l'infarctus du myocarde est très péjoratif quand le taux d'hydrocortisone plasmatique dépasse 40 µg/100 ml, en présentant un cas d'infarctus du myocarde avec décès à la 11ème heure qui avait des taux normaux d'hydrocortisone plasmatique avant la mort. Ils évoquent plutôt une déficience de fonction cortico-surrénale ou une diminution de la réponse au stress. Enfin, ils montrent une corrélation positive entre le taux des 17 OGS et le taux de leucocytes dans le sang, ce qu'avait

déjà suggéré FORSMANN en 1954, en précisant la relation entre le taux d'hydrocortisone plasmatique et l'éosinophilie sanguine.

Enfin, HANSEN et coll. (223) montrent une élévation du taux d'hydrocortisone plasmatique (n^t à 9 h. : 21,3 µg/100 ml) au cours de l'insuffisance cardiaque congestive (à 9 h. : 25 µg/100 ml), de l'infarctus du myocarde (à 9 h. : 25,6 µg/100 ml) et de l'infarctus du myocarde avec choc (à 9 h. : 58,9 µg/100 ml). Ils retrouvent les taux les plus élevés chez les malades qui décèdent, atteignant 130 µg/100 ml, mais par contre n'observent pas de corrélation entre l'hydrocortisone, les SGOT, les LDH et la tension artérielle diastolique.

Le problème a évidemment une incidence thérapeutique importante : l'intérêt du traitement corticoïde au cours du choc :

GERISCH et CHAMPEAU en 1957, KAISER en 1960, GERISCH en 1961, DOLL et PEEL en 1967 ont montré une amélioration nette du pronostic de l'infarctus du myocarde traité par des doses élevées d'hydrocortisone.

SHUDIN et WEILL, en 1965, n'ont pas confirmé que des doses pharmacologiques de corticostéroïdes peuvent avoir un effet vasopresseur ou potentialiser l'action des drogues vasopressives habituellement utilisées.

BARODDY, en 1965, a montré une nette amélioration de morbidité et de mortalité chez les sujets atteints d'infarctus du myocarde et traités par cortisone dans les 48 premières heures.

= <u>Les autres anomalies métaboliques</u> observées au cours de la décharge adréno-sympathique :

L'hyperglycémie est très fréquente au cours du choc post-infarctus du myocarde et est attribuée

aux effets de la décharge adréno-sympathique (corticostéroïdes et catécholamines) sur la mobilisation du glucose, mais aussi à la chute du flux splanchnique et à la réduction de la sécrétion d'insuline pancréatique qu'entraîne l'insuffisance circulatoire.

TAYLOR et coll. (504) observent, chez le malade en état de choc avec infarctus du myocarde, une insulinémie basse et une glycémie élevée au premier jour. Après administration de tolbutamide, la libération d'insuline est presque totalement supprimée. L'amélioration circulatoire s'accompagne d'une normalisation de l'insulinémie et de la réponse à la sécrétion d'insuline. Au deuxième jour, bien que l'insulinémie n'ait pas encore augmenté, la réponse à la sécrétion d'insuline est nettement améliorée. Au quatrième jour, alors que l'état circulatoire est normal, l'insulinémie est redevenue normale, la réponse à la sécrétion d'insuline est normale. Mais l'hyperglycémie persiste encore après l'amélioration circulatoire. Il existe une relation inverse entre l'hyperglycémie et l'hypo-insulinémie. La normalisation de la glycémie va de pair avec l'augmentation du débit insulinique total calculé dans l'heure qui suit l'injection de tolbutamide.

Ils concluent à deux mécanismes pouvant expliquer cette anomalie métabolique :

- la réduction du flux sanguin splanchnique qui accompagne la réduction du flux périphérique ;

- l'augmentation des catécholamines circulantes qui accompagne l'insuffisance cardiaque. L'adrénaline supprime, en effet, la réponse insulinique normale à une libération de glucose. Cette suppression est bloquée par la phentolamine. Ils en déduisent l'intérêt thérapeutique d'un apport insulinique au cours du choc qui permet une meilleure captation tissulaire du glucose.

LEBOVITZ et coll. (308), étudiant les rapports de l'insulinémie et de la STH au cours de l'infarctus myocardique, observent une diminution de la tolé-

rance au glucose dans les premières 48 heures, suivie les jours suivants par une élévation de l'insulinémie. La STH s'élève également dans les premières 48 heures, après une administration de glucose. Parallèlement, dès les premières 72 heures, ils observent une augmentation du taux d'excrétion urinaire des catécholamines. Ils attribuent ces anomalies de l'utilisation du glucose, de l'insulinémie et de la STH, aussi bien aux effets des catécholamines et des corticostéroïdes (qui peuvent expliquer les variations de la phase précoce) qu'à la réduction du flux splanchnique au cours du choc.

Il faut également tenir compte des effets médicamenteux : morphine, quinidine, lidocaïne, héparine, dicoumarol augmentent la libération d'insuline par le tissu pancréatique. Il faut rapprocher ces faits de l'accroissement de la synthèse protéique observée dans les trois jours qui suivent l'infarctus du myocarde. MALLORY a observé un accroissement du nombre des capillaires de la zone infarcie, au 3ème-4ème jour après apparition de fibroblastes à la périphérie dont l'activité est maxima du 7ème au 25ème jour.

GUDJARNASON a observé une augmentation de l'incorporation de glycine C^{14} par insuline et STH dans le tissu connectif de la zone infarcie. WOOD a insisté sur les effets de l'insuline sur la synthèse protéique musculaire.

LES ETATS DE DEPLETION EN CATECHOLAMINES

CHIDSEY, BRAUNWALD, MORROW et MASON (82) ont montré, en 1963, que l'administration de réserpine chez un sujet en insuffisance cardiaque déterminait une déplétion aiguë en catécholamines qui se traduit par une diminution de la concentration en catécholamines du myocarde auriculaire et une augmentation de l'excrétion urinaire des catécholamines et de leurs métabolites.

L'administration chronique de réserpine peut,

à la longue, réduire l'excrétion urinaire de catécholamines. Par ailleurs, les sujets en insuffisance cardiaque congestive présentent une activité adrénosympathique accrue qui se traduit par une excrétion urinaire accrue de catécholamines. Ceci a été rapproché du fait que l'insuffisance cardiaque se caractérise, sur le plan hémodynamique, par un accroissement des résistances périphériques, une augmentation de la fréquence cardiaque et du tonus veino-constricteur. On a alors envisagé la possibilité que cet état d'hyperactivité adrénergique pouvait aboutir à la longue à un état de déplétion en catécholamines.

D'autres travaux ont confirmé cette hypothèse.

1- WILCKEN et coll. observent, après un traitement réserpinique chez le chien, des anomalies mitochondriales myocardiques avec fragmentation, perte de structures des cryptes membranaires, formations cystiques intra-mitochondriales, sans anomalie nucléaire, myofibrillaire. La déplétion en norépinéphrine et épinéphrine est quasi complète au cinquième jour. Au 14ème-25ème jour, le taux normal est restauré, les mitochondries ont une structure normale.

2- COVELL et coll. (102) montrent que, au cours de l'insuffisance cardiaque expérimentale chez le chien, la concentration en norépinéphrine et le contenu total en norépinéphrine du ventricule droit et du ventricule gauche, de l'oreillette droite sont réduits. La réponse contractile et la fréquence cardiaque à la stimulation nerveuse sympathique sont réduites.

L'administration exogène de catécholamines augmente la force contractile de près de 100 % chez le chien en insuffisance cardiaque congestive. Il en déduit la séquence suivante au cours de l'insuffisance cardiaque : diminution de la contractilité myocardique, ce qui détermine une augmentation de l'activité adrénergique, reflétée par une excrétion urinaire accrue en catécholamines. Cet état entraîne à la longue une déplétion des stocks myocardiques

en catécholamines et une réduction de la capacité du système nerveux sympathique à maintenir la fonction du coeur défaillant.

3- POOL et coll. (410) ont démontré, au cours de l'insuffisance cardiaque congestive (sténose pulmonaire) chez le chien, une réduction de l'activité de la tyrosine hydroxylase (qui permet la synthèse de la norépinéphrine au niveau des terminaisons nerveuses) dans l'oreillette droite, l'oreillette gauche, le ventricule droit, tandis que l'activité était normale au niveau du ventricule gauche sain. La dénervation réduit cette activité. La réserpine ne la modifie pas. Les concentrations de norépinéphrine du ventricule droit et de l'oreillette droite étaient nettement réduites, celles de l'oreillette gauche et du ventricule gauche nettement moins. La réduction des stocks myocardiques en catécholamines, au cours de l'insuffisance cardiaque congestive est donc liée à une diminution de la synthèse de norépinéphrine. Il y a une réduction de la synthèse, de l'utilisation et du stockage de norépinéphrine myocardique au cours de l'insuffisance cardiaque congestive.

4- CHIDSEY et coll. (81) constatent une excrétion urinaire en catécholamines accrue chez l'insuffisant cardiaque. Elle se normalise au cours du traitement de l'insuffisance cardiaque. Elle est normale chez le cardiaque compensé. La concentration en norépinéphrine myocardique auriculaire et ventriculaire est diminuée chez le sujet en insuffisance cardiaque congestive. Les concentrations ventriculaires sont en général supérieures aux concentrations auriculaires.

Les sujets ayant les concentrations auriculaires en norépinéphrine les plus basses sont ceux qui excrètent le plus de catécholamines urinaires. Après intervention chirurgicale, l'excrétion est encore accrue, ce qui prouve que l'activité adrénergique n'est pas maxima chez le sujet en insuffisance cardiaque congestive.

5- CHIDSEY (80) montre qu'il existe une corré-

lation entre les concentrations de norépinéphrine du muscle papillaire humain prélevé en per-opératoire sur un insuffisant cardiaque et la tension maxima développée. Mais il n'y a pas de corrélation entre la concentration en norépinéphrine ou la tension active maxima d'une part, et les variables hémodynamiques pré-opératoires d'autre part (index cardiaque, P.O.G. moyenne).

6- KRAMER et coll. (288) montrent une diminution de la concentration en norépinéphrine myocardique chez l'insuffisant cardiaque (nt : 1,54 µg/g de tissu) qui tombe à 0,30 µg/g de tissu.

7- GROSSMAN et FURGOTT ont montré que, bien que l'effet inotrope de la norépinéphrine sur le myocarde ne s'accompagne pas d'un gain net de calcium total, l'influx calcique par battement est accru. Norépinéphrine et épinéphrine pourraient influencer l'échange de Ca^{++}, au moins au niveau de l'oreillette.

8- NAYLER conclut que les catécholamines endogènes myocardiques pourraient contribuer à la régulation de l'échange calcique myocardique et de la fonction myocardique en influant sur la production d'énergie du myocarde.

LA RÉACTION VASO-VAGALE

La réaction vaso-vagale ne détermine pas, à proprement parler, un état de choc au cours de l'infarctus myocardique. Mais elle constitue un syndrome qui peut résumer toute l'hémodynamique de certains malades. Son intérêt est lié aux incidences thérapeutiques qu'elle implique et au pronostic souvent favorable qui lui est accordé.

= Cliniquement, le syndrome est caractérisé par l'association d'une bradycardie : bradycardie sinusale, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire. Il peut exister un rythme d'échappement nodal ou une interférence entre le rythme nodal et le rythme de base.

d'une hypotension artérielle. Les signes périphériques de choc qui l'accompagnent sont souvent modérés.

= Anatomiquement : Il apparaît fréquent dans les infarctus myocardiques postérieurs, mais peut se voir en cas d'infarctus antéro-latéral gauche (territoire circonflexe gauche).

= Hémodynamiquement : le débit cardiaque est souvent normal ou peu diminué. Les résistances périphériques sont, par contre, effondrées et expliquent l'hypotension artérielle.

EPSTEIN, STAMPFER et BEISER (150) contestent l'existence d'une vaso-dilatation veineuse au cours de la syncope vaso-vagale, en mettant en évidence les effets d'une mise en pression négative de la partie inférieure du corps. Selon eux, la syncope vaso-

vagale comporterait deux phases : l'une où la chute tensionnelle s'expliquerait par la vaso-dilatation artérielle et la séquestration périphérique du sang aux membres inférieurs, bien qu'il y ait une veino-constriction périphérique ; l'autre caractérisée par une brusque bradycardie, chute des résistances vasculaires des membres supérieurs et hypotension artérielle.

Bien que cette conception ne soit peut-être pas fausse, les conditions expérimentales présentées ne sont cependant pas assimilables à celles d'une syncope vaso-vagale.

Le substratum physio-pathologique de ce syndrome paraît être un réflexe vagal déclenché par l'occlusion coronaire.

- JARISH et BEZOLD ont ainsi décrit un réflexe médiaté par le vague et qui déclenche une bradycardie et une hypotension (6).

- COSTANTIN (5) a démontré une brusque chute des résistances périphériques, transitoire et réversible, après infarctus du myocarde expérimental chez le chien.

- Plus récemment, MALLIANI, SCHWARTZ et ZANCHETTI (335), en enregistrant l'activité électrique du troisième rameau communicant blanc du sympathique gauche, qui comporte des afférences cardiaques vagales et sympathiques et des afférences provenant des récépteurs sino-aortiques, chémo et baro-sensibles après occlusion coronaire, mettent en évidence différents modes de réponses vasculaires périphériques. Le rôle des baro et chémorécepteurs sino-aortiques est à exclure, car le réflexe persiste chez l'animal spinal.

Les observations faites chez l'animal spinal ou vagotomisé, montrant la persistance d'une activité sympathique accrue, font des afférences vagales un élément habituellement mineur. Mais, dans certains cas, l'occlusion coronaire détermine

une activité vagale anormalement élevée qui dépasserait l'activité sympathique.

Le syndrome peut être favorisé par l'administration de morphine ou par des manoeuvres réflexogènes. Sur le plan thérapeutique, l'administration d'atropine à la dose de 0,5 mg, la mise en position déclive, un remplissage vasculaire permettent de restaurer les conditions hémodynamiques.

LES INFARCTUS FEBRILES AVEC VASO-DILATATION

En 1964, MALMCRONA et VARNAUSKAS (333) rapportaient une étude hémodynamique de 22 cas d'infarctus du myocarde. Tout l'intérêt de leur travail porte sur les liens qui unissent la température et les paramètres hémodynamiques du malade pendant leur évolution. Nous résumerons leurs résultats dans ce tableau :

	Normalement	1er jour	2ème jour	3ème jour	
Température	36°8	37°	37°7	38°	
Fréquence cardiaque	75	79	79	87	/mn
Débit cardiaque	5,7	5,3	5,4	5,3	l/mn
Débit systolique	85	72	71	63	ml
Pression artérielle (S.		125	116	110	mm Hg
(Diast.		68	62	58	
(Moy.		92	84	79	
R. périphériques	18	18	16	16	unités
W card.	7,7	6,7	6,1	5,7	K_p m/mn
W card./ systole	114	88	79	68	p

En faisant la moyenne des trois premiers jours et en distinguant les malades peu fébriles et les malades fébriles :

W card. /systole	T°	T° moy.	Fréq. card.	Débit card.	D. syst.	P.A. S	P.A. D	P.A. m.	R VST	W card. /mn.
79	<38	37,3	79	5	67	120	65	87	180	6,1
69	>38	38,4	94	5,7	64	108	60	80	140	6,2

Ces chiffres mettent bien en évidence les effets de l'hyperthermie sur les variations hémodynamiques engendrées par l'infarctus myocardique : La réduction de la compétence myocardique secondaire à l'infarctus se traduit par une baisse du volume systolique pendant les trois premiers jours, mais le débit cardiaque est élevé du fait de l'augmentation de la fréquence cardiaque, de la baisse des résistances périphériques et de l'hypotension artérielle qui en résulte, dues à l'hyperthermie.

Tandis que le travail ventriculaire gauche, le travail systolique ventriculaire gauche ne changent pas, et que le travail cardiaque par systole diminue, l'augmentation de 14 % du débit cardiaque se retrouve essentiellement dans l'augmentation du travail cardiaque par minute.

L'étude des corrélations confirme bien ces faits. Il existe une corrélation significative, mais modérée, entre l'élévation du débit cardiaque et l'hyperthermie, une bonne corrélation ($r = -0,35$, $p < 0,02$) entre la baisse des résistances périphériques et l'hyperthermie et une corrélation également significative entre la baisse des résistances périphériques et l'hypotension artérielle. Les auteurs concluent à une élévation du débit cardiaque de 0,3 l/mn pendant les trois premiers jours de l'infarctus du myocarde, et qu'une élévation de la température centrale de 1° détermine une élévation du débit cardiaque de 0,6 l/mn.

La discordance entre les malades peu fébriles et les malades très fébriles est encore plus nette au troisième jour : ceux qui ont une température inférieure à 38° ont un débit systolique et une tension artérielle très abaissés, une fréquence cardiaque et un débit cardiaque encore bas, tandis que les résistances périphériques et le travail cardiaque par minute sont inchangés. Ceux qui sont encore fébriles à plus de 38° ont un débit cardiaque, une fréquence cardiaque encore élevés, des résistances périphériques encore réduites, tandis que débit systolique, pression artérielle et travail cardiaque par minute sont peu modifiés.

Enfin, deux malades avaient des débits cardiaques de 10,8 et 11,2 l/mn à leur arrivée. Deux autres malades, qui avaient une hypertension très forte dans les deux premiers jours, avaient des débits cardiaques très élevés.

Parmi ces 22 malades, 7 sont décédés. Leur température était supérieure à 38° ; leur fréquence cardiaque moyenne était de 92/mn, le débit cardiaque de 6,0 l/mn., leur V.S. de 63 ml, la pression artérielle à 115/68 et les résistances périphériques à 15 unités.

MECANISME PHYSIO-PATHOLOGIQUE

Il semble bien que l'hyperthermie agisse essentiellement par voie métabolique. Une augmentation de 1° de la température centrale suffit à déterminer un accroissement du métabolisme. Les auteurs précités n'ont pas déterminé la VO_2, la différence a - v O_2 périphérique, la MVO_2, mais il est probable que l'augmentation de 14 % de débit cardiaque que l'on retrouve dans le travail cardiaque par minute se serait également retrouvée dans la VO_2.

Sur quels paramètres agit l'hyperthermie ?

L'élévation de la température centrale va de

pair avec une chute des résistances périphériques, une augmentation de la fréquence cardiaque de 50 à 120 par minute, une augmentation du débit cardiaque de 5 à 16 l/mn. C'est donc essentiellement par une vaso-dilatation qu'agit l'hyperthermie.

Le territoire concerné est probablement essentiellement le territoire cutané, qui est extrêmement sensible à la température et dont le débit sanguin dépend de la température ambiante et de la température interne et qui représente 25 % du poids corporel. Il existe une relation linéaire entre la vaso-dilatation cutanée, la sudation et la température interne.

Les études de fièvres expérimentales par pyrogènes montrent bien que la fièvre agit essentiellement par voie métabolique. Le frisson (79), qui est habituellement déclenché 15 à 40 minutes après le débord de la vaso-constriction, détermine une augmentation du débit cardiaque, une augmentation de la fréquence cardiaque, puis une hypotension artérielle par baisse des résistances périphériques qui peut également intéresser le territoire vasculaire rénal, splanchnique et hépatique.

Il faut également rapprocher de ces faits les défaillances cardiaques à haut débit, que l'on peut observer au cours des chocs chirurgicaux et qui s'accompagnent d'un débit cardiaque élevé et d'une baisse des résistances périphériques. On évoque alors l'ouverture de shunts artério-veineux systémiques.

L'extraction de l'O_2 à la périphérie a pu être trouvée diminuée et un excess lactate a pu être retrouvé (42). On peut donc se demander si, en définitive, une réaction fébrile au cours d'un infarctus myocardique peut être bénéfique. Du point de vue hémodynamique, l'intérêt apparaît évident : l'augmentation du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque, la vaso-dilatation périphérique compensent la chute du volume systolique déterminé par le territoire infarci et mettent le malade dans des conditions hémodynamiques (et, pourrait-on dire, de con-

fort) bien supérieures à celles qui résulteraient d'une baisse du débit cardiaque et d'une vaso-constriction périphérique intense. Mais il reste à savoir si cette vaso-dilatation périphérique permet une meilleure oxygénation des tissus et réduit l'hypoxie tissulaire.

MALMCRONA et VARNAUSKAS présentent 7 décès sur leurs 22 malades qui avaient cependant des conditions hémodynamiques bien satisfaisantes. Sur le plan thérapeutique, en tout cas, la nécessité d'un bon remplissage vasculaire contrôlé apparaît bien et la correction acido-basique et gazométrique tout aussi indispensable.

L'HYPOVOLÉMIE AU COURS DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE AVEC ÉTAT DE CHOC

ALLEN (1967), FREIS (162) apprécient à 20 % la proportion de malades présentant une hypovolémie vraie au cours de l'infarctus myocardique. Si l'hypovolémie ne représente pas un facteur essentiel dans la genèse du choc, il n'en demeure pas moins qu'elle constitue un facteur adjuvant qui peut devenir déterminant et sur lequel il faut, en tout cas, compter sur le plan thérapeutique.

Nous ne reviendrons pas sur les problèmes de sa mise en évidence ; la détermination de la masse sanguine par radio-isotopes a souvent été trouvée très modérément diminuée au cours de l'infarctus myocardique, une réduction nette rarement retrouvée. La pression veineuse centrale et la pression artérielle pulmonaire constituent, par contre, un meilleur moyen pour apprécier le volume sanguin central. Nous avons vu les interférences avec la fonction myocardique qui peuvent l'influer, et la difficulté d'exclure une hypovolémie devant des chiffres élevés qui peuvent tout aussi bien résulter d'une défaillance cardiaque. Le remplissage vasculaire contrôlé par la pression veineuse centrale ou la pression artérielle pulmonaire constitue en définitive la première approche thérapeutique du malade. Dans ce cas, si la pression artérielle pulmonaire diastolique constitue le meilleur guide, on peut cependant se contenter d'une pression veineuse centrale, son élévation apparaissant toujours avec celle de la LVEDP, au cours d'un remplissage volumique (328).

Parmi les facteurs causant cette hypovolémie, l'un est majeur : c'est la séquestration liquidienne périphérique déterminée par la vaso-constriction périphérique et le passage de liquide du secteur intra-vasculaire vers le secteur extra-vasculaire qui en résulte (318 - 227). Cet état s'observe surtout chez les malades en état de choc prolongé ou soumis à un traitement vaso-presseur trop longtemps poursuivi. L'arrêt circulatoire avec l'acidose, la stase périphérique, l'hypoxie tissulaire qu'il détermine, constitue la condition la plus favorable à l'hypovolémie.

Plus accessoirement, peuvent favoriser une hypovolémie (328 - 204) :

- un traitement diurétique trop puissant ;
- un bilan hydrique négatif, par des apports insuffisants (KORGSJOEN) ;
- des sueurs, des vomissements ;
- un facteur septique surajouté ou une hémorragie gastro-intestinale.

Il faut enfin rappeler que la défaillance ventriculaire gauche va souvent de pair avec une vaso-constriction sympathique périphérique et une hypovolémie centrale.

La correction de l'hypovolémie par un apport de dextran ou de plasma constitue donc le meilleur moyen d'en compenser les effets centraux et périphériques. Elle s'avère pratiquement être le premier geste à faire devant une pression veineuse centrale basse ou normale, chez un malade porteur d'un infarctus du myocarde avec choc.

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE DROITE

L'insuffisance cardiaque droite domine rarement l'hémodynamique du malade atteint d'infarctus du myocarde avec état de choc. Elle s'observe surtout dans les infarctus massifs, étendus à la paroi ventriculaire droite (188), où à la faveur d'une insuffisance coronaire fonctionnelle, chez un malade maintenu dans un équilibre hémodynamique précaire du fait d'une insuffisance cardiaque préexistante à l'infarctus du myocarde ou d'une rétention sodée persistante qui peut être responsable d'oedèmes, d'épanchements pleuraux, d'ascite.

Elle peut également apparaître secondairement, après une insuffisance ventriculaire gauche avec élévation des pressions artérielles pulmonaires, et être responsable d'une insuffisance cardiaque globale. Ce sont essentiellement ses conséquences périphériques qui dominent : la congestion hépatique qui peut être responsable des conditions hémodynamiques et fonctionnelles d'un foie cardiaque, le retentissement rénal qui peut favoriser la pérennisation de cet état.

LES TROUBLES DU RYTHME AU COURS DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE ET LEURS CONSÉQUENCES HÉMODYNAMIQUES

Dans un récent article (321), B. LOWN estimait à 90 % la fréquence de survenue de troubles du rythme au cours des 72 premières heures de l'infarctus du myocarde, dont 70 % sont représentés par les extrasystoles ventriculaires, 25 % la bradycardie sinusale, 4 à 7 % le bloc auriculo-ventriculaire, les arythmies supra-ventriculaires survenant dans 20 % des cas compliqués de défaillance ventriculaire gauche.

La plupart des auteurs s'accordent sur cette grande fréquence des arythmies précoces de l'infarctus du myocarde qui s'est encore accrue par l'hospitalisation précoce des malades dans un Centre de soins coronariens intensifs où ils sont soumis à une surveillance électrique systématique par monitoring. SPANN, en 1964, rapportait que 77 % d'infarctus du myocarde présentent un trouble du rythme dont 82 % dans les premières heures, qu'il s'agit d'une arythmie ventriculaire dans 50 % des cas, d'une arythmie supra-ventriculaire dans 30 % des cas, et d'un trouble de conduction dans 20 % des cas (478). STOCK, en 1967 (487), estimait, sur 200 malades atteints d'infarctus du myocarde, que 82,50 % présentaient des arythmies dont 40 % pouvaient être considérés comme graves et 12,50 % comme majeurs (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, fibrillation auriculaire). La mortalité liée à ces arythmies était, pour la fibrillation auriculaire, de 30 %, pour la tachycardie supra-ventriculaire de 50 %, pour la tachycardie nodale de 50 %, pour la tachy-

cardie ventriculaire de 50 %, pour la fibrillation ventriculaire de 50 %, pour le bloc auriculo-ventriculaire de 50 %, pour l'association fibrillation ventriculaire + bloc auriculo-ventriculaire ou fibrillation ventriculaire + tachycardie ventriculaire de 100 %, pour le bloc de branche droit ou le bloc de branche gauche de 70 %. La tachycardie sinusale et les extrasystoles survenant isolément étaient liées à une mortalité de 27 %.

La mortalité globale de l'infarctus myocardique liée aux arythmies est appréciée à 42 % (ROSENBAUM et LEVINE, 1941), 45 % (IMPERIAL, 1960), 60 % (JULIAN, 1964), 51 % (STOCK et GOBLE, 1967).

Les corrélations anatomo-cliniques constituent une première approche de la physio-pathologie des troubles rythmiques au cours de l'infarctus du myocarde (499 - 303 - 259).

- Le noeud sinusal, irrigué dans 55 % des cas par la coronaire droite et dans 55 % des cas par la coronaire gauche, est particulièrement résistant à l'ischémie. Son atteinte peut se voir soit après occlusion de la coronaire droite au cours d'un infarctus postérieur, soit après occlusion de la coronaire gauche au cours d'un infarctus latéral, et être à l'origine d'une bradycardie sinusale, d'un bloc sino-auriculaire. De nombreuses structures nerveuses adrénergiques et cholinergiques l'entourent et expliquent qu'il est tout aussi sensible à l'influence sympathique que vagale, mais encore les catécholamines, le calcium, le potassium, les drogues, digitaline, quinidine, bêta-bloquants, le pH ont également des effets notables. Enfin, la distension auriculaire, au cours de l'insuffisance cardiaque particulièrement, peut être responsable de tachycardies auriculaires.

- La conduction internodale (sinus de Keith et Flach, noeud d'Aschoff-Tawara) fait actuellement l'objet d'un intérêt plus particulier. On considère qu'il existe un système de conduction sino-ventricu-

laire synchronisé et intégré (SCHERF & JAMES) qui possède trois voies : une voie internodale antérieure qui est la plus importante, une voie internodale moyenne, une voie internodale postérieure. Sa vascularisation est assurée par la coronaire droite ou la circonflexe gauche. Expérimentalement, la conduction internodale persiste à des taux de perfusion de potassium qui sont suffisamment élevés pour abolir toute activité mécanique du myocarde environnant.

- Le noeud auriculo-ventriculaire, qui est vascularisé dans 90 % des cas par la coronaire droite, est particulièrement exposé à l'ischémie et à l'oedème qui accompagnent tout infarctus postérieur. Les très nombreux ganglions et terminaisons nerveuses cholinergiques qui l'entourent constituent le substratum du réflexe de Von Bezold Jarish. Leur ischémie au cours de l'infarctus postérieur est fréquemment associée à une hyperactivité vagale. La conduction auriculo-ventriculaire paraît peu sensible aux catécholamines et au calcium, par contre très influencée par des drogues telles que quinidine ou digitaline.

- Le faisceau de His, sa branche droite et ses multiples divisions gauches sont largement vascularisées par la coronaire droite, gauche, et par les perforantes et leurs collatérales. Le bloc de branche gauche peut être dû à une atteinte directe des cellules de Purkinje des branches gauches du faisceau de His au cours d'un infarctus antéro-septal massif. Le bloc de branche droit, au cours de l'infarctus myocardique postérieur, peut être seulement dû à un retard d'activation de la branche droite (peri infarction block), tandis que le peri infarction block gauche est en général dû à l'ischémie adjacente à la nécrose. Le bibloc, au cours de l'infarctus antérieur étendu, est lié à une atteinte directe de la branche droite et de la branche gauche. Au cours de l'infarctus postérieur (65 % des cas), il est dû à une atteinte vasculaire du noeud auriculo-ventriculaire (58 - 86). Les terminaisons nerveuses cholinergiques sont nombreuses autour du faisceau de

His et peuvent constituer le substratum d'un reflux vagal au cours d'un infarctus antéro-latéral gauche. Le faisceau de His et ses branches sont aussi sensibles aux catécholamines, à l'acidose, à la digitaline, à la quinidine.

L'électro-physiologie constitue, en fait, le moyen de base pour l'étude des troubles du rythme (421 - 498 - 248 - 128). Nous ne pouvons reprendre ici toutes les bases théoriques de l'électro-physiologie myocardique. Nous rappellerons cependant quelques notions fondamentales :

- Le potentiel trans-membranaire de repos résulte d'une différence de potentiel de - 90 mv entre l'intérieur et l'extérieur d'une cellule myocardique. Il dépend du rapport Ki / Ke.

- Le potentiel d'action est engendré lorsque le P.T.M. est abaissé à un niveau dit de potentiel linéaire ou seuil de dépolarisation. Il comprend une phase de dépolarisation très rapide et une phase de repolarisation lente. Il résulte de mouvements ioniques, les uns passifs (entrée passive et dépolarisante de Na dès que le potentiel liminaire est atteint lors de la dépolarisation systolique, sortie passive de potassium lors de la repolarisation systolique), les autres actifs, requérant de l'énergie (sortie active de Na et entrée active de K pendant la diastole).

- Le potentiel d'action des cellules automatiques (tissu nodal) se caractérise par une pente de dépolarisation diastolique lente. Elle résulte d'une augmentation de la perméabilité membranaire au potassium qui déborde la phase terminale du potentiel d'action (hyperpolarisation membranaire de la période supra-normale), puis d'une diminution de la perméabilité membranaire au potassium (qui règle la pente de dépolarisation diastolique) qui permet une sortie passive de potassium et une entrée active plus importante de potassium, dont il résulte un influx net de potassium dans la cellule automatique. Lorsque le

P.T.M. a atteint le potentiel liminaire, l'entrée massive et dépolarisante de sodium dans la cellule, à la faveur d'une brusque augmentation de la perméabilité sodique membranaire, engendre le potentiel d'action.

- L'excitabilité d'une cellule myocardique est liée au niveau du potentiel transmembranaire. Le potentiel d'action peut être divisé en période réfractaire absolue, période réfractaire relative, période supra-normale ou vulnérable, où une stimulation peut déclencher une fibrillation.

- La conduction dépend de l'amplitude du potentiel d'action, de la rapidité de la phase ascendante du potentiel d'action, du potentiel transmembranaire. C'est au niveau du système Tawara-His-Purkinje que la vitesse de conduction est la plus lente. La conduction décrémentielle résulte :

. soit d'un blocage de l'excitation au niveau du noeud auriculo-ventriculaire,
. soit d'un épuisement de la propagation du potentiel d'action.

- L'automaticité est liée à la pente de dépolarisation diastolique des fibres automatiques. Ce sont les cellules qui ont la pente la plus élevée qui constituent le pace maker (habituellement noeud sinusal). Un blocage de la conduction peut résulter d'une augmentation localisée de l'automaticité de cellules myocardiques (réentrée).

- Le rythme des influx dépend :

. de la pente de dépolarisation diastolique,
. du niveau du potentiel liminaire,
. du niveau du potentiel transmembranaire de repos.

- Le potentiel d'action est influencé par de nombreux facteurs :

. Les catécholamines augmentent la pente de D.D., n'ont pas d'effet sur le potentiel transmem-

branaire, peu ou pas d'effet sur le potentiel transmembranaire de repos.

. L'acétylcholine diminue la pente de DD. des cellules sinusales, n'a que peu ou pas d'effet sur le potentiel liminaire et le potentiel transmembranaire de repos.

. L'hyperthermie augmente la fréquence des influx, l'hypothermie la diminue.

. Hypoxie et ischémie augmentent la sensibilité des fibres de Purkinje aux catécholamines.

. L'hypercapnie augmente la pente de DD. et diminue le potentiel transmembranaire de repos.

. Le pH modifie la pente de DD.
L'acidose diminue le potentiel transmembranaire.

. La baisse de concentration du potassium extra-cellulaire augmente la pente de D.D., diminue la perméabilité du potassium, augmente le potentiel transmembranaire de repos.

. L'augmentation de concentration du potassium extra-cellulaire diminue le potentiel transmembranaire de repos, augmente la perméabilité du potassium, diminue ou abolit la pente de D.D..

. L'augmentation de la concentration calcique accroît le potentiel liminaire ; la baisse de la concentration calcique diminue le potentiel liminaire. Les cellules de His-Purkinje sont celles qui sont les plus sensibles aux variations de potassium et de calcium.

. Un courant dépolarisant augmente la pente de D.D. ; un courant hyperpolarisant diminue la pente de D.D..

Ces données de base sont essentielles à la compréhension des arythmies au cours de l'infarctus du myocarde. Nous étudierons successivement les bradycardies, les tachycardies, l'arrêt cardiaque, le bloc excitation-contraction.

LES BRADYCARDIES

La bradycardie se définit par une fréquence ventriculaire inférieure à 60 battements/minute. Elle peut être sinusale, extrasystolique ou due à une dissociation auriculo-ventriculaire. C'est une complication fréquente de l'infarctus du myocarde : 61 % des infarctus du myocarde postérieurs se compliquent de bradycardie (4). C'est une complication précoce, apparaissant dans les premières douze heures de l'infarctus myocardique postérieur ou antéro-latéral. C'est une complication transitoire : 90 % des malades qui survivent ont un rythme sinusal restauré. Elle répond plus à un mécanisme physio-pathologique qu'à une atteinte anatomique : 21 % seulement des malades présentant un bloc auriculo-ventriculaire en cours d'évolution de leur infarctus myocardique présentent des lésions anatomiques à l'autopsie (106). Elle peut être responsable d'un état de choc ou d'un arrêt cardiaque. Elle impose donc un diagnostic précoce et l'application de mesures thérapeutiques qui permettent la restauration du rythme sinusal (170 - 86 - 58 - 303).

La fréquence de la bradycardie au cours de l'infarctus du myocarde a fait l'objet de nos travaux expérimentaux, pour en mieux comprendre le mécanisme physio-pathologique.

Mécanisme physio-pathologique

- Un neuro-réflexe vagal peut être à l'origine d'une bradycardie sinusale qui peut être abolie par administration d'atropine. JAMES a montré la fréquence de terminaisons nerveuses cholinergiques autour du noeud sinusal et du noeud auriculo-ventriculaire, de même que l'abondance locale de cholinestérase. Ce réflexe vagal peut être déclenché par une manoeuvre de Valsalva, un réflexe glosso-pharyngien, oculo-cardiaque ou sino-carotidien. Il peut être dû à une brusque élévation de la pression aortique ou l'administration de morphine, de digitaline ou d'un parasympatho-mimétique.

- Un chémo-réflexe vagal d'origine coronarienne peut déclencher une bradycardie. Des terminaisons nerveuses vagales ont été mises en évidence au niveau de l'artère coronaire gauche (JULIASY, NAGY et SZENTIVANYI). VERNEY et DALY ont montré que la distension ventriculaire gauche entraîne une hypotension et une bradycardie, supprimées par vagotomie. BEZOLD et JARISH ont montré que l'injection de doses minimes de vératridine dans la coronaire gauche déclenchait ce réflexe. Ce sont donc les infarctus postérieur et antéro-latéral gauches qui s'accompagnent le plus souvent d'une bradycardie réflexe.

- Une réponse réflexe à l'hypoxémie.

L'hypoxémie pourrait entraîner par un mécanisme réflexe une bradycardie, une augmentation du volume systolique, une hypertension par accroissement des résistances périphériques.

- Réflexes humoraux.

JAMES a montré que l'injection locale d'adénosine, une diminution du Ki / Ke, une diminution de concentration locale en catécholamines au niveau des cellules du noeud sinusal peuvent déterminer une vasodilatation et une réponse chronotrope négative. Une ischémie du noeud sinusal peut déterminer un bloc sino-auriculaire.

- Un foyer ectopique peut inhiber le pace maker sinusal, quand sa fréquence est supérieure à celle du foyer sinusal ou quand la durée des stimuli ectopiques est accrue.

Les anti-arythmiques tels que quinidine ou procaïnamide permettent d'inhiber ce foyer ectopique, mais le risque est la survenue d'une asystolie électrique de durée plus ou moins longue.

- Les conséquences hémodynamiques de la bradycardie

La bradycardie réduit le débit cardiaque, mais permet un meilleur remplissage diastolique ventricu-

laire. Il en résulte une augmentation du volume systolique et une diminution de l'index cardiaque. La LVEDP s'élève. La pression artérielle pulmonaire, les résistances artérielles pulmonaires et la pression veineuse pulmonaire peuvent s'élever et favoriser la congestion pulmonaire (544). La pression auriculaire droite, la RVEDP peuvent s'élever. La pression artérielle systolique est habituellement élevée, la pression artérielle diastolique inchangée, de même que la pression artérielle moyenne. Les résistances périphériques sont modérément augmentées. La volémie est normale. La VO_2 est diminuée. Le coefficient d'extraction de l'O_2 a été trouvé normal (486) ou augmenté, avec un élargissement de la différence a-v en O_2 (544).

Les flux régionaux coronaire, cérébral et rénal sont touchés. Il peut en résulter un arrêt cardiaque, des troubles de la conscience et, au niveau du rein, une réduction de la filtration glomérulaire du flux plasmatique rénal avec élévation de la fraction de filtration (486). Une dissociation auriculo-ventriculaire, un bibloc, fait disparaître la synergie normale de contraction auriculo-ventriculaire. Il en résulte une diminution du remplissage ventriculaire et une réduction de la fonction ventriculaire (544).

Dans les cas compliqués de défaillance ventriculaire gauche, l'index cardiaque est effondré, la pression auriculaire droite très élevée (486). BENCHIMOL et coll. (21), mesurant la vitesse du flux aortique à l'aide d'un fluxmètre à effet après cathétérisme, au cours du bloc auriculo-ventriculaire, montrent que la vitesse du flux aortique varie avec chaque battement. Elle est augmentée de 10 à 15 %, lorsque le complexe QRS est précédé d'une contraction auriculaire à plus de 20/100 sec.

Les conséquences électro-physiologiques

LANGENDORF en 1955, HAN en 1966 (219 - 544) ont démontré que les extrasystoles ventriculaires

étaient plus fréquentes quand l'intervalle RR est relativement long, c'est-à-dire quand la fréquence de stimulation de base est relativement basse.

- La bradycardie détermine, en effet, un accroissement de la dispersion temporelle des périodes réfractaires des fibres auriculaires et ventriculaires, et en particulier à la jonction des fibres de Purkinje et des fibres ventriculaires. Ceci favorise l'apparition d'une d.d.p. entre les fibres dépolarisées et celles qui sont encore polarisées, qui peut être génératrice d'une extrasystolie ventriculaire, d'une tachycardie ventriculaire, d'une fibrillation ventriculaire. L'ouabaïne, la quinidine, l'ischémie, la stimulation adrénergique augmentent encore cette dispersion électrique.

- Cette hétérogénéité électrique, due à la bradycardie, l'ischémie myocardique ou l'intoxication digitalique, est responsable d'un abaissement du seuil de fibrillation ventriculaire.

- L'allongement du temps de D.D. entre les battements ventriculaires accroît la période d'excitabilité myocardique. L'accroissement de la pente de D.D. au niveau du foyer ectopique diminue le potentiel transmembranaire de repos, réduit la vitesse d'ascension et l'amplitude du potentiel d'action, et aboutit à une conduction décrémentielle qui peut aller jusqu'au bloc unidirectionnel. A la faveur de ce bloc, l'asynergie de récupération électrique des fibres peut favoriser le phénomène de réentrée et le développement d'un foyer ectopique.

On conçoit donc, d'une part qu'une bradycardie peut aboutir au déclenchement d'une tachycardie ventriculaire ou d'une fibrillation ventriculaire, d'autre part que l'accélération du rythme de base (par atropine, isuprel ou pacing) permet de réduire le risque de survenue d'une extrasystolie ventriculaire, d'une tachycardie ventriculaire ou d'une fibrillation ventriculaire. Le deuxième moyen d'abolir ce foyer ectopique est l'administration d'un agent

anti-arythmique (quinidine, procaïnamide, lidocaïne); mais les effets propres de la drogue doivent alors être pris en considération.

Les aspects électrocardiographiques (442 - 20 - 47)

Le diagnostic d'une bradycardie doit donc être précoce, car on peut lui opposer un traitement efficace qui diminue le risque de complications secondaires.

= La bradycardie sinusale :

Son diagnostic électrique est facile. L'onde P en D_1 est positive. L'espace PR est constant, supérieur à 0,12 seconde.

= Le bloc sino-auriculaire :

Il survient dans 1 % des infarctus du myocarde, surtout lors d'une atteinte postérieure. Il est transitoire et régressif, et de pronostic favorable. Il peut s'agir: d'un bloc sino-auriculaire 2/1 ou 3/1 pouvant s'accompagner d'un phénomène d'échappement nodal ou d'une dissociation auriculo-ventriculaire par double commande sinusale et nodale.

d'un bloc sino-auriculaire avec périodes de Luciani-Wenckeback ;

d'un bloc sino-auriculaire complet, caractérisé par un rythme nodal d'échappement avec des complexes ventriculaires de morphologie normale et une activité auriculaire rétrograde (P négatif en D_2, D_3, V_F).

Le bloc sino-auriculaire a pu être reproduit expérimentalement après hyperkaliémie, et peut se voir au cours de l'hyperkaliémie clinique avec raccourcissement de l'espace PR (47 - 20).

= Le bloc auriculo-ventriculaire :

Il complique 5 à 10 % des infarctus du myocar-

de (1er degré : 7 à 10 %, 2ème degré : 5 %, 3ème degré : 5 à 6 %) (219). Il est responsable d'une mortalité de 45 % en moyenne (497). Il survient précocement au cours de l'infarctus myocardique, dans les 72 heures, et régresse en 1 à 25 jours, parfois avec quelques récurrences. Il peut être responsable d'épisodes syncopaux, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'un état de choc, qui constituent les causes habituelles de mort.

Il faut opposer :

- le bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré ou du 2ème degré ou du 3ème degré, qui ne s'accompagne pas d'anomalie des complexes ventriculaires et qui complique surtout les infarctus postéro-diaphragmatiques, par lésion ischémique du noeud auriculo-ventriculaire, ou par occlusion de la coronaire droite, ou par atteinte embolique ou thrombotique de l'artère nodale qui peut être responsable de mort subite ou de bloc auriculo-ventriculaire permanent,

- et le bloc auriculo-ventriculaire du 1er, du 2ème ou du 3ème degré, qui s'accompagne d'un élargissement des complexes ventriculaires droits et/ou gauches (qui peuvent eux-mêmes rendre difficile le diagnostic d'infarctus du myocarde (164)), et qui complique les infarctus antérieurs étendus, par atteinte directe des deux branches du faisceau de His.

Dans le premier cas, le foyer de remplacement est hisien. Dans le deuxième cas, le foyer de remplacement est un foyer ectopique ventriculaire (219). Tout l'intérêt de l'enregistrement électrique endo-cavitaire repose sur la possibilité d'enregistrer l'activité électrique du faisceau de His et de pouvoir préciser si le bloc auriculo-ventriculaire est dû à une lésion haut située dans le noeud auriculo-ventriculaire ou sur le tronc du faisceau de His ou s'il est dû à une atteinte des deux branches du faisceau de His (99 - 190 - 536).

Le bloc auriculo-ventriculaire peut être res-

ponsable de périodes d'asystolie, peut favoriser le déclenchement d'arythmies ventriculaires (extrasystolie ventriculaire, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire).

Un cas particulier : le bloc auriculo-ventriculaire dû à une accélération du rythme sino-auriculaire à plus de 100/mn. La conduction auriculo-ventriculaire 1/1 n'est alors pas assurée, du fait d'une prolongation anormale de la période réfractaire de la zone jonctionnelle auriculo-ventriculaire. Elle ne sera rétablie que lorsque le rythme sino-auriculaire sera inférieur à 100/mn, c'est-à-dire lorsque l'intervalle PP sera de 0,60 à 0,78 seconde. Ceci a une incidence thérapeutique majeure : l'administration d'isuprel dans ce cas n'entraînera qu'une augmentation de la fréquence sino-auriculaire et ne fera qu'aggraver le bloc auriculo-ventriculaire (338).

= Les blocs intra-ventriculaires :

Ils peuvent être isolés ou associés. Ils peuvent compliquer un bloc auriculo-ventriculaire et en être la seule traduction ou survenir isolément sur un rythme sinusal. Ils peuvent être incomplets ou complets (352 - 453), intermittents ou permanents (432).

- Le bloc de branche droit est dû à une atteinte directe de la branche droite du faisceau de His dans son trajet septal. Il est habituellement complet et complique 10 % des infarctus du myocarde (243).

- Le bloc de branche gauche peut être dû à une lésion du tronc de la branche gauche de His (163 - 371 - 464) ou des multiples divisions de cette branche gauche que l'on groupe en antérieures et postérieures (432). Il peut être incomplet (18% des infarctus myocardiques) ou complet (2 % des infarctus myocardiques).

Il peut être d'une façon intermittente antérieur et postérieur.

Bloc de branche droit, bloc de branche gauche antérieur et postérieur peuvent être diversement associés et être intermittents ou permanents, réalisant les blocs dits intraventriculaires trifasciculaires. Une variation de fréquence cardiaque peut influer sur l'intermittence ou la permanence de ces blocs (432). Leur variabilité peut être responsable de modifications de l'axe électrique du coeur :

Le bloc de branche droit s'accompagne en général d'un axe aux environs de 90°.

Le bloc de branche droit associé à un bloc de branche gauche antérieur détermine une rotation axiale à -60° ou - 75°.

Le bloc de branche droit associé à un bloc de branche gauche postérieur détermine une rotation axiale à +120° ou +165°.

Les principes thérapeutiques

Ils se proposent d'assurer au malade un rythme à 90/mn dans les heures qui suivent l'infarctus du myocarde. A des fréquences plus basses, l'extrasystolie ventriculaire survient plus fréquemment, et le seuil de fibrillation ventriculaire est plus bas. A des fréquences plus hautes, on risque de favoriser un bloc auriculo-ventriculaire fonctionnel.

- Au cours de la bradycardie sinusale et du bloc auriculo-ventriculaire, la nature vagale de l'accident, aussi bien sur le plan physio-pathologique que sur le plan des conséquences hémodynamiques qu'il entraîne, justifie l'administration de sulfate d'atropine à la dose de 0,5 mg que l'on peut répéter jusqu'à 1 à 3 mg. Administrée précocement, elle peut agir directement sur le noyau du vague et accélérer le rythme auriculaire, faisant par là même

diminuer le risque d'extrasystolie ventriculaire et régresser le syndrome hémodynamique consécutif à la bradycardie et l'hypotension (452), avant même d'avoir une action inhibitrice sur le noeud auriculo-ventriculaire. ADGEY et coll. (4) recommandent également l'administration d'atropine comme première approche d'un bloc auriculo-ventriculaire (4).

= Le bloc auriculo-ventriculaire :

Son caractère souvent régressif impose une mesure thérapeutique de suppléance qui permettra d'assurer l'intégration de la fonction cardiaque et de restaurer les conditions hémodynamiques du malade.

- L'administration d'Isuprel relève du même principe que celle de l'atropine : augmenter le rythme auriculaire à une fréquence permettant une conduction auriculo-ventriculaire. Un rythme d'administration trop rapide (365) peut aller à l'encontre du but poursuivi en favorisant l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire fonctionnel, voire d'une asystole responsable d'une syncope (452 - 106). L'administration trop poussée d'Isuprel peut également être responsable d'une tachycardie supra-ventriculaire, d'un flutter auriculaire, d'une fibrillation auriculaire, favoriser une extrasystolie ventriculaire, une tachycardie ventriculaire (452).

Sur le plan hémodynamique, l'Isuprel permet de corriger les conséquences hémodynamiques du bloc auriculo-ventriculaire, en augmentant la fréquence ventriculaire, le débit cardiaque, l'index cardiaque, tandis que le volume systolique peut augmenter, diminuer ou ne pas varier. La pression artérielle systémique varie peu. La pression artérielle pulmonaire peut s'élever modérément, la pression auriculaire droite baisser. Les résistances périphériques sont réduites (486). Son défaut principal est d'augmenter la VO_2.

- L'entraînement électro-systolique (60) :

Il est moins souvent indiqué dans le bloc auriculo-ventriculaire de l'infarctus postérieur qui réalise un bloc auriculo-ventriculaire du 2ème ou 3ème degré, avec un rythme de remplacement nodal, rapide et stable, que dans le bloc auriculo-ventriculaire de l'infarctus antérieur par atteinte des deux branches du faisceau de His qui réalise un bloc auriculo-ventriculaire du 3ème degré avec rythme de suppléance idioventriculaire lent et instable (375). Le pacing est particulièrement indiqué en cas de bloc de branche droit ou gauche qui peut évoluer vers un bloc complet syncopal (EPSTEIN) (295 - 451).

L'entraînement à la demande et à bas voltage est préférable à l'entraînement à rythme fixe préétabli, car il diminue le risque de rythmes compétitifs, de fibrillation ventriculaire (497), qui peut être dû à un abaissement du seuil de fibrillation pendant la période vulnérable (LOWN, 1967). La complication majeure du pacing est en effet la fibrillation ventriculaire (insuffisance ventriculaire, fibrillation ventriculaire secondaire du malade choqué ou en défaillance cardiaque). Les autres complications du pacing sont : la perforation, l'infection locale, la phlébite d'une veine antébrachiale, le repositionnement de l'électrode de stimulation (497).

La position de l'électrode de stimulation se fait habituellement à l'apex du sous-endocarde ventriculaire droit. La stimulation auriculaire droite, si elle permet de respecter la séquence auriculo-ventriculaire (302), nécessite des intensités de stimulation supérieures et augmente ainsi le risque de fibrillation ventriculaire (61 - 337 - 26 - 370 - 274 - 430 - 189 - 431 - 140 - 517).

La poursuite de l'Isuprel sous pacing peut être responsable d'une extrasystolie ventriculaire, d'une tachycardie ventriculaire, d'une fibrillation ventriculaire. L'administration de lidocaïne, de

procaïnamide pour les combattre risque d'entraîner une abolition de toute activité ventriculaire et un arrêt cardiaque. Nous reviendrons sur ces problèmes.

LES TACHYCARDIES

Les tachycardies représentent une complication beaucoup plus fréquente que les bradycardies, au cours de l'infarctus du myocarde.

Les tachycardies supra-ventriculaires

Flutter auriculaire, tachy-arythmie supra-ventriculaire et fibrillation auriculaire peuvent constituer un épisode aigu au cours de l'infarctus du myocarde. Ils surviendraient essentiellement dans les cas compliqués de défaillance cardiaque congestive dans une proportion de 20 % (LOWN).

Leurs conséquences hémodynamiques sont tout aussi importantes à considérer : une fibrillation auriculaire entraîne une baisse de 20 à 60 % du débit cardiaque (STEWART), du volume systolique, une élévation de la pression auriculaire gauche (SKINNER), une hypotension artérielle, sans variation de la MVO_2, de la SaO_2 et avec baisse de la $S\bar{v}O_2$ (339).

CORDAY observe, après tachycardie supra-ventriculaire et fibrillation auriculaire, une hypotension artérielle, une réduction du débit cardiaque, une diminution du flux cérébral de 14 %, du flux rénal de 18 %, du flux mésentérique de 28 %, du flux coronaire de 35 % avec élévation de la MVO_2, de la $S\bar{v}O_2$ coronaire et baisse de l'efficacité myocardique; après flutter auriculaire, une augmentation de la pression et du flux coronaire.

HARVEY observe, après flutter auriculaire, une augmentation du débit cardiaque, Mc INTOSH une dimi-

nution du débit cardiaque au cours du flutter sans variation de la MVO_2. De même, LEGUIME observe, au cours du flutter auriculaire, une réduction du débit cardiaque de 35 % et une augmentation de la différence a-v en O_2 de 50 %, tandis que la tachycardie nodale s'accompagne d'une réduction du débit cardiaque de 41 % et d'une hypotension artérielle.

BENCHIMOL observe, après tachycardie auriculaire, une réduction de 20 à 40 % de la vitesse du flux aortique, après fibrillation auriculaire, de plus, une grande variation de la vitesse du flux aortique, d'un battement auriculaire à un autre.

La fibrillation auriculaire apparaît ainsi comme la fibrillation supra-ventriculaire la plus néfaste sur le plan hémodynamique. La perte de la systole auriculaire normale est, en effet, responsable d'une réduction de 60 % du remplissage ventriculaire (294) et d'une grande irrégularité du remplissage et de l'éjection ventriculaires d'une systole à l'autre. Une fibrillation auriculaire peut ainsi engendrer un angor, une insuffisance cardiaque aiguë qui se caractérise par une symptomatologie bruyante, aussi bien sur le plan clinique que radiologique (palpitations, dyspnée, oedème aigu du poumon, hépatalgies, épanchements pleuraux, dilatation cardiaque à la radiographie), des complications thrombo-emboliques pulmonaires et périphériques (75).

La correction d'une fibrillation auriculaire ou d'un flutter s'avère donc indispensable (429) et repose sur :

- la restauration d'un rythme sinusal par la digitaline.

- Mais chez un sujet atteint d'infarctus myocardique, le risque d'extrasystolie auriculaire, de bloc supra-auriculaire, de rythme nodal lent, l'existence d'un bloc auriculo-ventriculaire, d'un bibloc ou d'un bloc intra-ventriculaire lui fait préférer la défibrillation électrique.

- Enfin, dans tous les cas, s'impose un trai-

tement anticoagulant.

La régularisation électrique se fait après un traitement quinidinique : 0,2 g x 4 / jour de sulfate de quinidine, sous anesthésie, ventilation assistée manuelle et monitoring par un choc de 400 watts/sec., 20 m. sec. après l'onde R ou S. Un traitement quinidinique post-opératoire (0,4 g x 4 / jour) s'avère indispensable pour éviter la récidive. Une évolution favorable est obtenue dans 95 % des cas, avec restauration du débit cardiaque et réduction de la différence a-v en O_2 (339).

Les tachycardies ventriculaires

= L'extrasystolie ventriculaire :

La mise en observation systématique des infarctus du myocarde par monitoring a montré la grande fréquence (80 % des infarctus du myocarde) de l'extrasystolie ventriculaire, dont toute la gravité tient à la signification physio-pathologique qui lui est attachée et aux complications graves (tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire) qu'elle risque d'entraîner (mort subite).

HARRIS (229), en 1950, montrait, après occlusion expérimentale d'une artère coronaire chez l'animal, la fréquence de l'extrasystolie ventriculaire qui peut être génératrice de tachycardie ventriculaire ou de fibrillation ventriculaire. Son travail est intéressant, dans la mesure où il montre que l'extrasystolie ventriculaire prend naissance à la limite entre le territoire ischémié et le tissu myocardique normal, qu'elle est favorisée par l'anoxie et les catécholamines, qu'il existe une hyperexcitabilité de la zone entourant le tissu infarci, et que cette zone est le siège d'une concentration accrue d'adrénaline et de noradrénaline (RAAB). Enfin et surtout, l'extrasystolie ventriculaire se développe au moment des variations brutales des conditions circulatoires coronaires, pour s'atténuer

pendant les périodes stables.

TERASAWA et coll. (505) ont insisté sur la difficulté du diagnostic électrique d'infarctus du myocarde au cours de l'extrasystolie ventriculaire et insistent sur la valeur de la présence d'une onde qR, QR ou QS pour aider à ce diagnostic.

LANGENDORF (1955) montre que l'extrasystolie ventriculaire se développe particulièrement au cours de la fibrillation auriculaire, lorsque le rythme ventriculaire est lent.

ZOLL et LINENTHAL (1963) (545) montrent que l'on peut réduire la fréquence de survenue d'une extrasystolie ventriculaire, d'une tachycardie ventriculaire ou d'une fibrillation ventriculaire, chez un malade en bloc auriculo-ventriculaire, en accélérant le rythme de base par l'Isuprel ou l'Adrénaline, à une fréquence supérieure à celle du foyer ectopique.

Le travail fondamental est celui de HAN (222) qui, en 1966, montre que lorsque le rythme ventriculaire est lent, il y a un accroissement de l'asynchronisme de l'excitabilité des fibres ventriculaires ; le seuil de fibrillation ventriculaire est réduit. Il en résulte une facilitation du phénomène de réentrée et une plus grande fréquence d'extrasystolie ventriculaire, de tachycardie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire.

En 1969 (221), il fait une remarquable synthèse du mécanisme physio-pathologique des arythmies ventriculaires.

L'extrasystolie ventriculaire peut être déclenchée par :

- une automaticité accrue des fibres myocardiques.

La pente de dépolarisation myocardique des fibres du système His-Purkinje peut être accrue et dépasser celle du pace maker normal, constituant ainsi

l'élément déterminant le rythme cardiaque. Cet accroissement de l'automaticité peut être dû à la présence de catécholamines, d'une hypoxie ou d'un faible courant de dépolarisation. L'hypoxie peut, en effet, réduire le potentiel transmembranaire de repos des fibres myocardiques ventriculaires, et les fibres myocardiques dépolarisées peuvent engendrer un faible courant aux fibres de Purkinje adjacentes, accroissant ainsi leur automaticité.

Ce foyer ectopique peut être favorisé par la présence d'un bloc d'entrée et engendrer un bloc de sortie. Bloc d'entrée et bloc de sortie s'expliquent par le fait que le potentiel transmembranaire est abaissé, ce qui diminue la vitesse d'ascension et l'amplitude du potentiel d'action, favorisant ainsi la conduction décrémentielle.

- La réentrée :

. Elle peut être focale et réaliser un foyer d'extrasystolie ventriculaire. Ainsi, un bloc auriculo-ventriculaire détermine un accroissement de la dispersion temporelle de la période réfractaire des fibres myocardiques, ce qui peut engendrer une différence de potentiel entre les fibres déjà repolarisées et celles qui sont encore partiellement dépolarisées. Cette différence de potentiel peut réexciter les fibres déjà repolarisées et engendrer des extrasystoles ventriculaires qui seront couplées avec le rythme de base. Ce processus de réexcitation focale est fréquent dans le tissu myocardique ischémié (car l'ischémie accroît encore cette hétérogénéité électrique) et particulièrement à la jonction du tissu myocardique ischémié et du tissu sain.

. Elle peut être circulaire et engendrer des salves d'extrasystoles ventriculaires ou une tachycardie ventriculaire.

Deux conditions sont nécessaires au développement d'un mouvement circulaire :

. l'existence d'un bloc unidirectionnel,
. l'existence d'une aire tissulaire dont l'excitabilité est récupérée au moment où le stimulus suivant l'atteint, de sorte qu'il se crée une zone de tissu qui reste excitable d'une façon permanente.

Ce processus est encore favorisé lors d'un infarctus du myocarde, car le territoire ischémié est le siège d'une excitabilité et d'une conductivité réduites.

Mais le mouvement circulaire peut également intéresser les deux branches du faisceau de His, dont l'une a une conduction ralentie (ou même bloquée, la conduction se faisant alors par voie rétrograde). Le ralentissement de la conduction au niveau d'une branche du faisceau de His peut être réalisé au cours de l'infarctus du myocarde, par une augmentation locale de la concentration extra-cellulaire en potassium qui réduit le potentiel transmembranaire de repos et diminue la pente de dépolarisation diastolique (414 - 158 - 518), et par l'hypoxie qui réduit également le potentiel transmembranaire de repos et augmente la pente de dépolarisation diastolique des fibres de Purkinje.

L'extrasystolie ventriculaire est influencée par :

- la bradycardie : sinusale, nodale, ou bloc auriculo-ventriculaire. Elle augmente la dispersion temporelle des périodes réfractaires, ce qui crée des foyers de différence de potentiel et de réexcitation focale. Elle diminue le seuil de fibrillation ventriculaire (LANGENDORF et PICK, 1965 - HAN, 1966). Elle entraîne une asymétrie dans les périodes réfractaires des branches droite et gauche du faisceau de His (MOE, 1965) ou de la voie sino-ventriculaire antérieure et des fibres myocardiques adjacentes (MOORE, 1965). Ces phénomènes sont maxima après occlusion coronaire expérimentale.

- l'entraînement électro-systolique :

L'administration d'atropine, de catécholamines permet d'augmenter le rythme ventriculaire de base et de dominer le rythme du foyer ectopique. L'entraînement électro-systolique à un rythme rapide permet de raccourcir la période vulnérable diastolique, de réduire l'automaticité des fibres de Purkinje et de diminuer la fréquence des extrasystoles ventriculaires. Cet effet serait dû à une diminution de la pente de dépolarisation diastolique du fait d'un efflux de potassium augmenté et d'une concentration extra-cellulaire en potassium accrue.

- l'activité sympathique :

L'hyperactivité adréno-sympathique, au cours de l'hypoxie et de l'infarctus du myocarde, augmente la concentration tissulaire en catécholamines, ce qui accroît l'automaticité et l'excitabilité des fibres de Purkinje et favorise l'extrasystolie ventriculaire (510). De plus, le seuil de fibrillation ventriculaire est abaissé au cours de la stimulation sympathique ou de la perfusion de catécholamines. Plus encore que l'hyperactivité adréno-sympathique, ce sont les brusques variations de cette activité qui favorisent l'extrasystolie ventriculaire.

- l'effet des drogues :

. La digitaline favorise l'extrasystolie ventriculaire à des doses toxiques uniquement, par un accroissement de l'automaticité des fibres de Purkinje, un accroissement de l'asynchronisme de récupération des fibres ventriculaires, une réduction dans la conduction du système His-Purkinje.

. La quinidine, la procaïnamide, la lidocaïne, le propanolol diminuent la pente de dépolarisation diastolique, diminuent l'excitabilité et augmentent la période réfractaire, supprimant ainsi l'extrasystolie ventriculaire. Cependant, en diminuant la conductivité, ces drogues peuvent favoriser un bloc unidirectionnel et faciliter une réentrée. De plus, ces drogues augmentent à fortes doses l'asynchronisme des périodes réfractaires des fibres

ventriculaires. Ces drogues ont été proposées comme traitement préventif de l'extrasystolie ventriculaire (321), la préférence étant accordée à la lidocaïne (375).

. La diphénylhydantoïne a un effet anti-arythmique en diminuant la pente de dépolarisation diastolique des fibres de Purkinje et en augmentant la conductibilité par accroissement de la vitesse d'ascension du potentiel d'action.

- La tachycardie ventriculaire (352 - 117 - 114 - 269 - 476 - 17) :

Son diagnostic électrique repose sur (472 - 471 - 340) :

. l'existence d'une tachycardie faite de complexes ventriculaires réguliers, à une fréquence supérieure à 150/mn et dont la durée est supérieure à 12/100, prenant l'aspect de bloc de branche droit ou bloc de branche gauche ;

. d'une activité auriculaire mieux vue sur une dérivation oesophagienne ou endocavitaire, indépendante de l'activité ventriculaire ;

. l'identification du rythme auriculaire :

- Un rythme auriculaire indépendant et moins rapide que le rythme ventriculaire est un argument majeur pour le diagnostic d'une tachycardie ventriculaire.

- Mais une activité auriculaire dissociée peut s'observer au cours des tachycardies supra-ventriculaires sinusales, d'une fibrillation auriculaire, d'un flutter irrégulier.

- La tachycardie ventriculaire peut s'accompagner d'une activité auriculaire rétrograde, auriculaire ou ventriculo-auriculaire, réalisant un pseudo-flutter 1/1 ou inhibant l'activité sinusale normale.

- En cas de conduction irrégulière, on peut observer des aspects ventriculo-auriculaires 3/1, 2/1 ou un phénomène de Wenckeback rétrograde.

- Un ralentissement des complexes ventriculaires, spontané ou provoqué par compression oculaire ou massage sino-carotidien, alors que le rythme auriculaire reste rapide quelles que soient la morphologie et la durée des complexes ventriculaires, est en faveur d'une tachycardie supra-ventriculaire.

. l'étude de la morphologie des complexes ventriculaires :

Un élargissement du complexe rapide caractérise en principe une tachycardie ventriculaire. Cependant, une tachycardie supra-ventriculaire peut s'accompagner de QRS larges, parce qu'elle survient sur un bloc de branche préexistant ou parce que la tachycardie supra-ventriculaire détermine un trouble de conduction traduit par l'élargissement de QRS. Enfin, un aspect de bloc de branche droit est moins en faveur de l'origine ventriculaire de la tachycardie.

L'existence d'une capture affirme l'origine ventriculaire de la tachycardie.

. l'étude du cycle de la tachycardie :

L'existence d'extrasystoles ventriculaires isolées ou en salves prend une énorme valeur en faveur d'une tachycardie ventriculaire.

Il peut apparaître une tachycardie bidirectionnelle alternante pointe en haut, pointe en bas, une des torsades de pointes avec son aspect en fuseau, ou à double pointe se terminant brusquement par un rythme idio-ventriculaire plus lent.

Le diagnostic différentiel se pose avec :

- les tachycardies hétérotypes rapides et

régulières (tachycardie nodale, tachycardie juxta-nodale, flutter, tachysystolies auriculaires qui peuvent s'accompagner, comme les tachycardies ventriculaires, d'une conduction rétrograde vers l'oreillette, qui peuvent s'associer à une dissociation auriculo-ventriculaire, qui peuvent s'accompagner de complexes ventriculaires anormaux par conduction ventriculaire aberrante fonctionnelle ou préexistante.

- les tachycardies doubles : auriculaire et nodale, ventriculaire et supra-ventriculaire.

LA FIBRILLATION VENTRICULAIRE.

(100 - 220 - 454 - 540 - 379 - 545 - 296 - 127 - 116 - 465)

La fibrillation ventriculaire naît de la dépolarisation prématurée d'un certain nombre de fibres myocardiques. La propagation de cette onde de dépolarisation se fait par des voies anormales tracées par l'asynchronisme de repolarisation des fibres myocardiques (WIGGERS).

Les deux conditions expérimentales d'apparition de cette onde de dépolarisation sont :

- que l'excitation soit appliquée durant la période vulnérable de la fibre myocardique durant laquelle l'excitabilité des fibres myocardiques est non uniforme ;

- que l'excitation soit assez forte pour exciter certaines fibres malgré leur inexcitabilité relative (seuil de fibrillation ventriculaire) et assez faible pour que la réponse des fibres myocardiques ne soit pas homogène (seuil de disparition de fibrillation ventriculaire).

L'extrasystolie ventriculaire réunit les deux conditions de survenue de la fibrillation ventriculaire :

. la repolarisation asynchrone et dispersée

dans le temps ;

. une onde de dépolarisation naissant de façon anarchique. Elle constitue le mécanisme de base du déclenchement d'une fibrillation ventriculaire.

Le seuil de déclenchement d'une extrasystolie ventriculaire est de 20 mA. Le seuil de fibrillation ventriculaire du myocarde normal est de 10 à 30 mA pour un choc de 1/100 sec., de 5 à 15 mA pour un choc de 10/100 sec.. Il n'est pas modifié par la répétition des chocs. En augmentant progressivement l'intensité de stimulation, apparaissent des extrasystoles ventriculaires de plus en plus fréquentes et de plus en plus rapprochées, puis en salves, enfin une fibrillation ventriculaire qui apparaît pour une valeur critique de fréquence d'extrasystoles ventriculaires (220).

Au cours de l'infarctus du myocarde avec état de choc, toutes les conditions sont réunies pour favoriser le développement d'une extrasystolie ventriculaire, d'une fibrillation ventriculaire :

- L'ischémie diminue la vitesse de conduction du myocarde et augmente l'automaticité des fibres de Purkinje, favorisant ainsi le phénomène de rentrée (220).

- L'ischémie accroît la dispersion temporelle du retour à l'excitabilité normale des fibres myocardiques. L'hétérogénéité électrique est maxima à la jonction du tissu ischémié et du tissu sain (HAN, MOE).

- La bradycardie, le bloc auriculo-ventriculaire accroissent encore cette dispersion électrique (HAN).

- L'ischémie, l'hypothermie, l'acidose métabolique, l'hypokaliémie, les catécholamines, la digitaline (454) abaissent le seuil de fibrillation ventriculaire, tandis que l'hyperthermie et l'alcalose élèvent ce seuil.

- Quinidine (540), procaïnamide et propanolol augmentent le seuil de fibrillation ventriculaire.

Il en résulte deux conséquences pratiques :

. L'intensité du courant de stimulation d'un stimulateur artificiel doit être aussi proche que possible du seuil d'excitation diastolique, de quelques mm A. La durée de stimulation doit être aussi brève que possible. L'électrode de stimulation doit être posée sur un territoire non ischémié, où la repolarisation est tardive (face antérieure du ventricule gauche, infundibulum pulmonaire). Un courant parasite, dû à une utilisation incorrecte des appareils de surveillance électriques peut suffire à induire une fibrillation ventriculaire (443). Un rythme compétitif entre le rythme propre du malade et le rythme du pace maker peut déclencher une tachycardie ventriculaire ou une fibrillation ventriculaire, du fait d'un stimulus tombant en période vulnérable.

. Le choc de défibrillation correspond à une excitation en période vulnérable suffisamment violente pour engendrer la disparition du phénomène de fibrillation et une réponse homogène de l'ensemble des fibres myocardiques. Il est identique au seuil de disparition de la fibrillation ventriculaire.

= Les conséquences hémodynamiques et métaboliques des tachycardies ventriculaires :

Au cours de l'extrasystolie ventriculaire, le flux aortique dépend du temps qui sépare l'extrasystolie ventriculaire du complexe ventriculaire précédent : plus ce temps est long, plus le pic du flux et la vitesse d'ascension de ce pic sont grands (effet de potentialisation post-extra-systolique) (21).

Une tachycardie ventriculaire peut être responsable d'un état de choc, avec insuffisance rénale aiguë (167).

La fibrillation ventriculaire entraîne, sur le plan hémodynamique, une diminution modérée de la force contractile qui apparaît surtout en fonction du temps (354), une diminution du dp/dt, une augmentation de la MVO_2, du rapport Lactate / Pyruvate, du XL , des résistances coronaires, une acidose, pas de variation de concentration des catécholamines tissulaires myocardiques (422).

L'ARRET CARDIAQUE

L'arrêt cardiaque ou circulatoire réalise une perte de connaissance subite avec absence de pouls et de bruits du coeur et fréquemment un arrêt respiratoire.

L'ECG en précise le mécanisme :

- asystole qui se caractérise par l'absence de toute activité ventriculaire ou la présence de quelques complexes idio-ventriculaires sans efficacité hémodynamique ;

- fibrillation ventriculaire avec à l'électrocardiogramme de fines trémulations très irrégulières ou des ondes sinusoïdales dessinant des fuseaux. Un cas particulier : la fibrillation ventriculaire induite lors d'une exploration endocavitaire ou après régularisation d'un trouble rythmique qui réagit relativement bien au choc électrique.

L'arrêt cardiaque détermine très rapidement une anoxie tissulaire intense et le développement d'un métabolisme anaérobie, mais aussi un retentissement hépatique et rénal aigu. Il en résulte une acidose métabolique majeure et bien souvent une acidose respiratoire hypercapnique. C'est dans ces cas que l'on observe les pH les plus bas, les taux d'XL les plus élevés.

L'hypoxémie, l'hypercapnie, le déficit en bases tampons de l'organisme complètent le syndrome

biologique. Le retentissement pulmonaire avec hypoventilation alvéolaire, oedème pulmonaire, shunt intra-pulmonaire, troubles de la ventilation perfusion, troubles de la diffusion alvéolo-capillaire est responsable d'une hypoxémie souvent très marquée (76 - 175 - 485 - 484 - 134 - 199).

- Nous rapprocherons de l'arrêt cardiaque les inefficacités cardiaques observées au cours des infarctus myocardiques très étendus ou après fibrillation ventriculaire ou auriculaire,qui se caractérisent par une dissociation électro-mécanique avec persistance d'une activité électrique pratiquement normale, contrastant avec une absence de battements cardiaques.

Sur le plan physio-pathologique, ces états ne paraissent pas dus à un effet dépresseur du choc électrique, ni à un trouble de la conduction, ni à un déficit en catécholamines. Ils paraissent liés à une anomalie du couplage excitation - contraction. Ils bénéficieraient donc théoriquement d'un apport calcique. Ils sont, en fait, bien souvent au-dessus de toute ressource thérapeutique (130 - 270 - 151 - 237 - 238 - 383 - 230 - 304 - 129).

T R A I T E M E N T

LA CORRECTION DE L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

La fréquence de l'acidose au cours du choc de l'infarctus du myocarde, les conséquences néfastes de sa pérennisation, aussi bien sur la fonction cardiaque que sur la circulation périphérique font de la correction de l'équilibre acido-basique un des premiers gestes thérapeutiques. Mais l'apport de tampons, pour être judicieux, doit se baser sur la détermination du Base-Excess à partir du normogramme de Siggaard-Andersen et doit tenir compte de la formule proposée par ASTRUP :

Poids Kg × 0,40 × Base-Excess mEq/l

Si le bicarbonate de sodium en solution isotonique ou en solution hypertonique est la solution tampon la plus fréquemment utilisée, on peut faire appel également :

- au lactate molaire de sodium (19),
- au Tham (41 - 382).

= Le lactate de sodium est particulièrement indiqué en cas d'hyperkaliémie, d'accidents de Stokes-Adams, d'arrêt cardiaque, de troubles de la conduction intra-ventriculaire. Il est nécessaire de l'administrer massivement et rapidement pour obtenir une action myocardique. L'alcalose qu'il entraîne peut favoriser une extrasystolie ventriculaire, surtout s'il est associé à l'Adrénaline ou à l'Isuprel. Son mécanisme d'action s'explique également par l'effet du sodium sur l'amplitude du potentiel d'action, l'effet énergétique du lactate sur le

myocarde, l'effet vagolytique sur la fréquence cardiaque. Il détermine une alcalose moins brutale que le bicarbonate de sodium.

= Le Tham est une substance tampon beaucoup plus effective que le bicarbonate de sodium, car son pK est de 7,84 (celui du bicarbonate étant de 6,10). Il se combine directement avec l'acide carbonique :

$$Tris + H CO_3 \rightleftharpoons Tris\ H^+ + HCO_3^-$$

1 millimole de Tris tamponne une millimole d'acide carbonique.

Le Tham est beaucoup plus efficace que le bicarbonate comme tampon extra-cellulaire et surtout peut corriger une acidose intra-cellulaire en une heure ou deux, car il diffuse dans l'espace intra-cellulaire en 4 à 6 heures.

Son deuxième avantage est qu'il contient peu ou pas de sodium et est donc particulièrement utile dans un état de rétention sodée, comme cela est habituel chez le cardiaque.

Enfin, c'est un diurétique osmotique aussi efficace que le mannitol, à condition que la fonction rénale soit normale.

L'apport de Tham doit tenir compte de la condition acido-basique du malade, de son poids corporel et du fait qu'environ 30 % de la quantité de Tham administrée diffuse dans l'espace intra-cellulaire :

$$\text{m Moles de Tham} = \text{Base Excess négatif mEq/l} \times \text{poids kg} \times 0{,}30$$

Un flacon de 250 ml de Tham contient 75 mEq de base tampon.

L'administration doit être relativement lente, car une solution hypertonique peut déterminer un

brusque passage d'eau et d'électrolytes du secteur intra-cellulaire au secteur extra-cellulaire. Ceci explique l'hypochloronatrémie et l'hyperkaliémie sans variation de l'osmolarité plasmatique, que l'on observe parfois après son administration.

Son inconvénient majeur réside en la dépression ventilatoire qu'il peut entraîner, avec rétention de CO_2 et baisse de la SaO_2. Ceci serait dû à un effet direct du Tham sur des chémorécepteurs sensibles aux variations de la pCO_2 ou à une distribution inégale des ions H^+ et des ions CO_3H^- dans les secteurs intra- et extra-cellulaires.

Sur le système cardio-vasculaire, le Tham augmente la force contractile ventriculaire, produit une vaso-dilatation périphérique, facilite l'action des catécholamines exogènes et la défibrillation électrique. Enfin, le Tham diminue la réponse adrénosympathique au stress. D'autres effets n'ont qu'une importance mineure : hypoglycémie, hypophosphatémie, hypotension, vomissements.

Dans le cas du choc de l'infarctus du myocarde, le Tham peut donc être utilisé, en se rappelant cependant de son effet dépresseur respiratoire. Sa meilleure indication est l'arrêt cardiaque.

LA RESTAURATION DE LA VENTILATION PULMONAIRE ET LA CORRECTION DE L'HYPOXEMIE

La mise en place d'une sonde nasale avec un débit d'oxygène de 6 à 9 litres/mn doit être un geste immédiat, dès l'admission du malade. Son administration peut à elle seule augmenter le contenu en oxygène du sang artériel, le débit cardiaque, la fréquence cardiaque et surtout diminuer les risques liés à l'hypoxémie, augmenter le gradient de diffusion de l'oxygène aux tissus, accroître la disponibilité de l'oxygène au myocarde.

En cas d'arrêt cardiaque et respiratoire, on fera une ventilation assistée manuelle. L'utilisation d'un respirateur artificiel peut s'avérer nécessaire pendant quelques heures, compte tenu de l'importance du shunt intra-pulmonaire et des troubles de la ventilation perfusion et surtout, dans les cas où il existe, une acidose hypercapnique due à une bronchopathie associée ou non à l'effet dépresseur respiratoire d'une administration intempestive de morphine.

L'indication de la ventilation assistée, dans le cas d'un oedème aigu du poumon, est plus particulière (149). Elle se pose, dans les formes graves d'oedème pulmonaire avec hypoxémie majeure et acidose métabolique, dans les formes résistant au traitement médical. Elle nécessite une intubation, la trachéotomie étant inutile pour ces ventilations de courte durée, des pressions d'insufflation maxima de 15 à 20 mm Hg, d'abord sous oxygène pur pendant les premières heures, puis sous mélange oxygène - air.

Elle permet une normalisation rapide de la gazométrie artérielle et une amélioration clinique spectaculaire en quelques heures, permettant la reprise de la ventilation spontanée et la poursuite de l'oxygénothérapie à la sonde nasale.

LA RESTAURATION D'UNE HEMODYNAMIQUE CORRECTE

La restauration ou le maintien d'une pression de remplissage ventriculaire gauche et d'un volume sanguin circulant adéquats constitue en fait le problème fondamental.

LE REMPLISSAGE VASCULAIRE

Le sujet atteint d'infarctus du myocarde, surtout s'il est âgé ou s'il a déjà été soumis à une restriction sodée et à un traitement diurétique, a toutes les raisons d'être en hypovolémie relative : la restriction alimentaire imposée par le syndrome douloureux, les nausées, les vomissements, les sueurs profuses, la séquestration liquidienne et électrolytique dans le tractus digestif, la diarrhée (502) constituent autant de facteurs surajoutés à la séquestration sanguine périphérique qui est le facteur essentiel de l'hypovolémie absolue ou relative. La mise en évidence de cette hypovolémie par la détermination de la masse sanguine ou par une pression veineuse centrale trouvée basse (inférieure à 7 mm Hg), voire même à 0, autorise une expansion volumique sous contrôle hémodynamique.

On peut utiliser le sérum glucosé à 5 % ou 10 % ou mieux le dextran (P.M. : 40.000) ou le plasma, ou même le sang total.

- Le dextran 40 permet d'accroître la pression veineuse centrale, le volume sanguin central, le débit cardiaque, de diminuer les résistances périphé-

riques, d'améliorer la tension artérielle, de redistribuer le flux sanguin capillaire au niveau de la microcirculation, de diminuer l'agrégation plaquettaire et globulaire. Il en résulte une nette amélioration de la fonction cardiaque du fait d'un retour veineux accru de la perfusion tissulaire du fait d'un meilleur remplissage vasculaire (363 - 87).

- Le plasma (525) est davantage indiqué lorsqu'il existe une hypovolémie vraie mesurée par marquage isotopique des globules rouges et du plasma. C'est en général le cas de l'arrêt circulatoire, ou d'une vaso-constriction adréno-sympathique intense avec diminution de la compliance veineuse. Il n'est pas rare alors de voir, après remplissage vasculaire, une reprise de la diurèse qui constitue le meilleur reflet de l'amélioration des conditions circulatoires périphériques.

La quantité administrée est au moins supérieure à 500 ml et doit, en fait, être guidée par la pression veineuse centrale ou mieux la pression artérielle pulmonaire. Il faut se garder de dépasser 12 cm H2O environ de pression veineuse centrale, sans quoi l'on risquerait un oedème pulmonaire. Mais, bien souvent, l'apport liquidien des premières 24 heures dépasse un litre à un litre et demi.

L'ATROPINE

L'association d'une bradycardie et d'une hypotension caractérise la réaction vaso-vagale ; mais dans tous les cas, l'existence d'une bradycardie autorise l'administration d'atropine qui, en accélérant le rythme cardiaque, peut améliorer sensiblement la condition hémodynamique du sujet. On peut administrer jusqu'à des doses de 2 à 3 mg. Cependant, l'effet de l'atropine est uniquement chronotrope.

A fréquence constante, l'atropine ne modifie ni l'index cardiaque, ni l'index systolique, ni l'index tension-temps, ni la pression artérielle systémique, ni les résistances périphériques.

LES VASO-PRESSEURS

Le principe de leur utilisation repose sur l'élévation de la pression artérielle qu'ils déterminent par accroissement des résistances périphériques. Ce faisant, on se propose d'accroître la pression de perfusion au niveau des organes vitaux, tels que le coeur, le cerveau et le rein. En ce qui concerne la circulation coronaire, il s'agirait d'accroître la pression de perfusion au niveau des territoires myocardiques adjacents à la zone ischémiée qui sont habituellement le siège d'une vaso-dilatation. Il en résulterait théoriquement l'ouverture d'anastomoses collatérales à travers lesquelles le maintien d'un flux sanguin nécessiterait une pression de perfusion relativement élevée. Ceci permettrait d'améliorer la fonction myocardique et le débit cardiaque.

Les critiques opposées à cette conception sont nombreuses :

- Il n'est pas certain que le processus de vaso-dilatation ait lieu au niveau de vaisseaux coronaires athéroscléreux dont la vaso-motricité est probablement diminuée.

- Le mécanisme d'ouverture de shunts inter-coronaires n'est pas prouvé.

- Surtout, l'accroissement de la pression de perfusion se fait au prix d'une augmentation du travail de pression du coeur et d'un accroissement de la consommation d'02. Il peut en résulter une diminution de l'efficience myocardique. A un certain degré, l'accroissement de la pression artérielle et des résistances périphériques détermine une baisse du débit cardiaque.

- Enfin, le choc de l'infarctus s'accompagne en général d'une décharge adréno-sympathique intense qui est responsable d'une vaso-constriction périphérique déjà importante, avec hypoxémie, acidose, désé-

quilibre hydro-électrolytique et hypovolémie relative par contraction du volume intra-vasculaire. Accroître encore cette vaso-constriction périphérique ne peut qu'augmenter la séquestration sanguine périphérique.

Cependant, ces signes ont également un effet inotrope sur le myocarde, et cet accroissement de la contractibilité myocardique est certainement un effet bienvenu. Par ailleurs, l'accroissement de la tension artérielle peut être nécessaire pour maintenir un niveau tensionnel "critique", au-dessous duquel un organe tel que le rein n'est plus perfusé. Mais, là encore, se baser sur une pression artérielle mesurée au brassard risque d'entraîner des erreurs grossières d'appréciation chez un malade soumis à l'effet des catécholamines endogènes et exogènes et dont les résistances périphériques sont élevées. Enfin, la Norépinéphrine a également un effet veino-constricteur. Il peut en résulter une élévation de la pression veineuse centrale, alors que le sujet est encore en hypovolémie.

Adrénaline et noradrénaline

Sur la circulation coronaire normale (30), adrénaline et noradrénaline ont un double effet : un effet direct vaso-constricteur, puis un effet secondaire vaso-dilatateur avec augmentation du flux coronaire qui est dû à l'action métabolique de la drogue. On observe, en effet, immédiatement avant cet accroissement du flux coronaire, une baisse de la saturation veineuse en oxygène coronaire et une augmentation de la MVO_2 qui est supérieure à l'accroissement du flux coronaire. Ceci traduit une augmentation des besoins métaboliques du myocarde sous l'effet de la drogue. La vaso-dilatation secondaire serait due à la libération de métabolites sous l'effet de l'hypoxie relative déterminée par la vaso-constriction première. Ceci est confirmé par HADDY (226) qui observe un accroissement des résistances coronaires à la période initiale, sans qu'il y ait une variation de la pression intra-myocardique ni de

l'activité métabolique du myocarde.

Chez le sujet coronarien, SULLIVAN et GORLIN (495) observent, après noradrénaline, une augmentation modérée du flux sanguin coronaire, une augmentation de l'extraction d'oxygène par le myocarde avec un élargissement de la différence artério-veineuse en O2 et une diminution de la SVO_2. Les résistances coronaires demeurent inchangées ou augmentent.

Après adrénaline, le flux coronaire augmente, sans variation de la pression artérielle systolique, la vitesse d'éjection systolique augmente, la consommation d'oxygène s'accroît. L'effet de l'adrénaline est donc essentiellement vaso-dilatateur par accroissement des besoins métaboliques du myocarde.

Adrénaline et noradrénaline augmentent le dp/dt ventriculaire gauche, ce qui traduit un accroissement de la contractilité myocardique, mais détermine également une augmentation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, ce qui traduit une augmentation de la précharge. Cet accroissement de la pression télédiastolique peut atteindre 15 mm Hg chez le sujet choqué (390).

Administrée à la dose de 0,25 à 0,30 microgramme/kg/mm, l'adrénaline entraîne une augmentation du débit cardiaque, de la fréquence cardiaque, et une baisse des résistances périphériques par effet bêta. A de plus fortes doses, on observe une augmentation des résistances périphériques. Mais l'adrénaline détermine une baisse du flux sanguin rénal, du taux de filtration glomérulaire et de l'excrétion urinaire de sodium, probablement par effet alpha sur le lit vasculaire rénal (83).

Enfin, on reproche habituellement aux sympathomimétiques le gaspillage énergétique qu'ils entraînent et qui peut être responsable d'un accroissement de l'ischémie myocardique. Ceci explique leur contre-indication dans les coronaropathies (184). Accessoirement, l'adrénaline peut déterminer une hyperglycémie,

une hypo-insulinémie (409), une augmentation des acides gras libres, une stimulation de l'axe hypothalamo-surrénalien reflétée par une éosinopénie qui peut atteindre 60 % (282). Dans le choc cardiogénique (462), la vaso-constriction mésentérique, rénale et musculaire squelettique que détermine la noradrénaline peut être responsable d'une ischémie rénale, gastro-intestinale avec iléus paralytique, musculaire squelettique. Si la noradrénaline détermine habituellement un accroissement du flux coronaire, l'augmentation de la consommation d'O2 myocardique concomitante peut diminuer le rendement cardiaque (462).

Il faut enfin signaler (462) que la noradrénaline répond au phénomène général de la tolérance, qu'il peut être nécessaire d'accroître progressivement les doses administrées pour obtenir le même effet tensionnel, et que l'effet des catécholamines exogènes diminue en acidose. Dans le choc de l'infarctus, FEARON (156) observe expérimentalement chez le chien, après noradrénaline, un accroissement modéré du débit cardiaque, du volume systolique, de la consommation d'oxygène, et une baisse modérée de l'excess lactate. La prolongation du traitement par noradrénaline entraîne un accroissement de l'acidose lactique sans augmentation sensible du débit cardiaque. De plus, il observe une augmentation de l'extraction d'O2 par le myocarde, ce qui traduit que la noradrénaline ne permet pas au myocarde d'assurer ses besoins énergétiques.

PURI et BING (416) observent, dans le choc expérimental post-infarctus chez le chien, après noradrénaline, une augmentation de la force et de la vitesse de raccourcissement des fibres myocardiques, une augmentation de la contractilité myocardique, une augmentation de la pression artérielle, mais un accroissement considérable de la consommation d'oxygène myocardique.

Dans le choc de l'infarctus chez l'homme, COHN et LURIA (86) observent, après noradrénaline, une augmentation de la pression artérielle moyenne de

60 %, du débit cardiaque de 34 %, des résistances périphériques de 30 % ; chez le sujet normovolémique, le volume sanguin central s'élève un peu; chez le sujet hypovolémique, il a tendance à baisser. Ils insistent sur l'effet artériolo et surtout veino-constricteur de la noradrénaline qui décroît la capacitance vasculaire périphérique et qui, associée à l'effet inotrope de la drogue, peut être responsable d'un accroissement notable du travail ventriculaire gauche.

L'aramine,

par ses effets alpha et bêta, est très proche de la noradrénaline.

Le principe de son utilisation dans le choc de l'infarctus est le même : elle augmente la pression artérielle systémique. Elle se heurte aux mêmes critiques, avec de plus le fait qu'elle est moins inotrope sur le myocarde que la noradrénaline. Accroissant les résistances périphériques, elle augmente le résidu post-systolique ventriculaire gauche, d'où une augmentation de la pression ventriculaire gauche, une diminution de la rapidité de raccourcissement des fibres myocardiques, une baisse du débit cardiaque, une augmentation de la tension myocardique, de la consommation d'02 par le myocarde.

Son effet ne peut donc être que provisoire sur la tension artérielle. Elle est donc à éviter dans le choc de l'infarctus du myocarde.

La méphentermine (Wyamine)

a également été utilisée dans le choc de l'infarctus. Elle est moins vaso-constrictive que l'aramine et également anti-arythmique ; elle augmente la pression artérielle systémique, la fréquence cardiaque, améliore la fonction ventriculaire en diminuant la pression auriculaire droite et gauche ; elle détermine un accroissement du travail ventriculaire gauche et surtout de la consommation d'02 myocardique, dont il ré-

sulte une réduction de l'efficience myocardique. On a également observé une baisse de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, de l'index tension-temps, une augmentation du flux coronaire, de la saturation veineuse coronaire en oxygène avec baisse de la différence artério-veineuse en 02 (29 - 524).

L'angiotensine

représente la drogue qui caricature les effets néfastes des vaso-presseurs dans le choc de l'infarctus.

Elle augmente la pression artérielle, les résistances périphériques de près de 50 %, avec une augmentation du débit cardiaque de 15 % seulement, et ceci au prix d'un accroissement du travail cardiaque et de la consommation d'oxygène myocardique considérable. Certes, la fonction cardiaque est un peu améliorée, mais à la longue elle peut déterminer une vaso-constriction coronaire relative. Elle est à contre-indiquer formellement (86).

LES VASO-DILATATEURS PERIPHERIQUES

Dans le choc de l'infarctus, plutôt que d'accroître provisoirement la pression artérielle systémique, il s'agit bien plus souvent d'améliorer le flux sanguin aussi bien au niveau des territoires périphériques, et essentiellement le territoire musculaire squelettique, qu'au niveau des organes vitaux que sont le coeur, le cerveau et le rein. Seul, cet accroissement du flux sanguin peut améliorer la perfusion tissulaire, diminuer l'hypoxie tissulaire, laver les tissus des métabolites accumulés de par la vaso-constriction périphérique, éviter la stase capillaire génératrice d'acidose, d'hypoxie et d'hypovolémie.

De fait, cet accroissement des résistances périphériques que l'on cherche à obtenir en administrant les vaso-presseurs est déjà réalisé par la

décharge adréno-sympathique consécutive à l'infarctus du myocarde. Il ne se justifie que dans les cas où il existe une défaillance de ce processus compensatoire et à condition qu'on en ait la preuve. Il faut plutôt lever cette vaso-constriction artériolaire.

La phentolamine ou Régitine (183 - 182)

est une drogue vaso-dilatatrice.

Considérée comme un alpha-bloquant, elle aurait en fait une action directe relâchante sur le muscle lisse vasculaire. Elle peut inverser l'action de l'adrénaline. Son effet vaso-dilatateur n'est pas bloqué par l'atropine.

L'administration de 5 mg de phentolamine entraîne une baisse de la tension artérielle, une augmentation de la fréquence cardiaque, une augmentation de la force contractile ventriculaire gauche avec accroissement du dp/dt, du débit cardiaque, de l'index systolique, une diminution de la pression artérielle pulmonaire, de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, du volume télédiastolique ventriculaire gauche.

Chez le sujet en insuffisance cardiaque avec oedème aigu du poumon, on a une hypotension artérielle, une réduction de la pression artérielle pulmonaire. une augmentation du débit cardiaque et de la contractilité ventriculaire gauche.

Chez le sujet en état de choc, à la dose de 0,30 mg/mn, elle détermine une augmentation du débit cardiaque, de la tension artérielle, de la diurèse. Elle a une action anti-arythmique, empêchant la survenue d'une extrasystolie ventriculaire ou d'une tachycardie ventriculaire induite par l'adrénaline ou la nicotine, d'une fibrillation auriculaire, d'un flutter auriculaire. Elle empêche la bradycardie induite par stimulation vagale, mais n'a pas d'effet sur le bloc auriculo-ventriculaire. Le mécanisme de

cette action anti-arythmique n'est pas éclairci.

Enfin, elle est anti-spasmodique sur les bronches et déterminerait une augmentation de la synthèse et secondairement de la libération des catécholamines.

La phénoxybenzamine

est un alpha bloquant vrai, puissant vaso-dilatateur, réduisant les résistances périphériques et, par là, le travail de prssion du coeur. Il en résulte, à condition que le retour veineux soit suffisant, une amélioration du débit cardiaque et la restauration des flux sanguins musculaire squelettique, rénal, coronarien, cérébral et mésentérique.

Elle peut être associée à la norépinéphrine, de façon à associer l'effet vaso-dilatateur périphérique à l'effet inotrope de celle-ci sans accroissement de l'automaticité myocardique (502).

Dans le choc cardiogénique (123), LILLEHEI a largement insisté sur l'intérêt de réduire la vasoconstriction périphérique et d'augmenter la capacitance veineuse par une expansion volémique permettant d'assurer le retour veineux. L'hypotension artérielle est alors corrigée non plus par un accroissement artificiel des résistances périphériques, mais un accroissement du flux sanguin ($P = F \times R$), réduisant par là même le travail cardiaque et augmentant l'efficience myocardique. Cette levée de la vasoconstriction artériolaire et veinulaire peut être assurée par la phénoxybenzamine à la dose de 1 mg/kg ou par la chlorpromazine à la dose de 1 mg/kg. (123).

Il préconise, pour assurer au mieux cette redistribution du flux sanguin, l'association de doses pharmacologiques de corticostéroïdes et de phénoxybenzamine et un apport volumique correct par plasma ou dextran. Il autorise l'administration de noradrénaline, de métaraminol, mais seulement après avoir assuré cette vaso-dilatation et cette redistribution sanguine et comme substance bêta-stimulante .

Il obtient une régression spectaculaire des signes d'ischémie périphérique, notamment rénale et cérébrale, avec reprise de la diurèse. L'amélioration des taux de survie qu'il rapporte est de 60 %.

L'isuprel

est une substance bêta-adrénergique. Elle assure donc aussi bien cette vaso-dilatation périphérique. Par ailleurs, elle a un effet inotrope sur le myocarde.

Administrée chez un sujet en défaillance cardiaque (184), elle augmente le débit cardiaque, le travail ventriculaire, la fréquence cardiaque, la consommation d'02 proportionnellement moins ; elle diminue les résistances périphériques et la différence artério-veineuse en oxygène ; elle diminue la pression télédiastolique ventriculaire gauche. Elle augmente le flux sanguin rénal sans variation de la filtration glomérulaire ni de l'excrétion sodée urinaire. C'est une substance vaso-dilatatrice sur le lit vasculaire rénal.

La limite de son emploi est seulement justifiée par la tachycardie et l'augmentation de l'automaticité myocardique qu'elle entraîne, favorisant la survenue d'une extrasystolie ventriculaire. Au cours du choc de l'infarctus, elle détermine une augmentation de la pression systolique aortique, malgré la baisse des résistances périphériques, du fait de l'accroissement du débit cardiaque et du volume systolique, ce qui permet d'accroître le débit coronaire. L'accroissement de la consommation d'02 que détermine la drogue peut alors être assuré et est inférieur à l'accroissement du débit cardiaque, ce qui explique l'amélioration de l'efficience myocardique et la diminution de l'excess lactate (156).

On a cependant pu observer la survenue d'un angor chez le coronarien, qui peut s'expliquer par le défaut de vaso-dilatation coronaire chez le sujet artérioscléreux et le déséquilibre entre l'accroisse-

ment de la consommation d'oxygène et le débit coronaire (GORLIN).

Conclusions :

L'utilisation des drogues pour restaurer l'hémodynamique au cours du choc de l'infarctus ne doit pas être stéréotypée.

Pour être judicieux, il faut se baser sur les conditions hémodynamiques du sujet. A l'appréciation clinique, il faut sans hésitation préférer les données d'une mesure du débit cardiaque, de la pression intra-artérielle et des résistances périphériques. Un remplissage vasculaire est bien souvent de mise ; puis, il faut se baser sur les résistances périphériques : élevées, il faut préférer les vaso-dilatateurs ; diminuées, les drogues vaso-pressives peuvent être indiquées. La dopamine, par ses propriétés adrénergiques et ses effets sur la vascularisation rénale, paraît actuellement la drogue la plus appropriée. Mais il faut encore tenir compte du contexte : existence d'une insuffisance ventriculaire gauche, d'un oedème aigu du poumon, de troubles du rythme, pour décider du choix d'une drogue.

LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE

Le maintien de la fonction cardiaque au cours de l'infarctus dépend du myocarde restant. Accroître au mieux la contractilité myocardique sans risquer les inconvénients inhérents à la drogue doit être une préoccupation constante devant une insuffisance cardiaque congestive.

LES DIGITALIQUES

L'action inotrope de la digitaline sur le myocarde est actuellement expliquée sur la base d'une potentialisation du couplage excitation - contraction (359). Les digitaliques augmenteraient l'influx du calcium dans la fibre myocardique pendant la dépolarisation électrique et favoriseraient la libération du calcium à partir du réticulum sarcoplasmique. L'accroissement de la concentration du calcium myoplasmique augmenterait les sites d'interaction actine - myosine, ce qui déterminerait un accroissement de la force contractile.

La digitaline n'augmente pas l'énergie disponible pour la contraction myocardique et donc n'augmente pas la consommation d'oxygène myocardique. Elle augmente l'efficacité du myocarde à produire un travail mécanique. Sur le coeur normal, la digitaline augmente la consommation d'oxygène et diminue l'efficacité cardiaque, augmente la vitesse de raccourcissement myocardique et diminue la taille du coeur. Sur le coeur défaillant, cet effet direct de la vitesse de contraction à accroître la consommation

d'oxygène myocardique est masqué par la diminution du volume télédiastolique ventriculaire gauche et de la tension transmurale systolique et la résultante en est une diminution relative de la consommation d'02 myocardique et une augmentation de l'efficience myocardique. Ainsi, chez le coronarien, l'effet bénéfique de la digitaline est dû à une amélioration de la performance cardiaque par réduction de la taille du coeur et diminution de la tension transmurale ventriculaire gauche.

La digitaline agit directement sur le coeur et non par libération de catécholamines. Si l'action contractile cardiaque de la digitaline n'est pas altérée par les variations de concentration en noradrénaline myocardique, les propriétés électrophysiologiques de la drogue, par contre, sont influencées par le contenu en catécholamines.

Sur la circulation coronaire, BING (38) observe chez le sujet normal une diminution du débit cardiaque, du travail ventriculaire gauche, sans variation du flux coronaire ni de la différence artério-veineuse coronaire en oxygène, ni de la consommation d'oxygène myocardique. Sur le coeur défaillant, le débit cardiaque augmente, mais le flux coronaire et la différence artério-veineuse coronaire en oxygène ne varient pas.

De même, GRACEY et BRANDFONBRENER (202) observent un accroissement de la pression de perfusion coronaire et des résistances coronaires, avec déplacement de la courbe pression - flux coronaire à un niveau plus élevé, après lanatoside. Cet accroissement des résistances coronaires est attribué à l'augmentation de la pression intra-myocardique que détermine la drogue de par son effet inotrope positif.

Propriétés électro-physiologiques (332)

- Sur le myocarde ventriculaire indifférencié:

La digitaline prolonge la phase 4 rapide de repolarisation du potentiel d'action, d'où un accrois-

sement de l'excitabilité par allongement de la période réfractaire relative. A doses progressivement croissantes, on observe : un raccourcissement de la phase 3 de repolarisation lente du potentiel d'action, une réduction du potentiel transmenbranaire de repos, une diminution de la vitesse d'ascension et de l'amplitude du potentiel d'action et une réduction de la vitesse de conduction.

- Sur le myocarde auriculaire indifférencié :

La durée du potentiel d'action est prolongée par ralentissement de la repolarisation. Il en résulte un ralentissement de la vitesse de conduction et une réduction de l'excitabilité par prolongation de la période réfractaire absolue et relative.

- Sur les fibres de Purkinje :

La digitaline accroît la pente de polarisation diastolique et ainsi l'automaticité, ce qui favorise l'extrasystolie ventriculaire et la tachycardie ventriculaire. La digitaline réduit la période réfractaire, mais inégalement d'une fibre à l'autre, ce qui accroît l'hétérogénéité de la repolarisation des fibres et se traduit sur l'électrocardiogramme par des modifications du segment ST.

- Sur le noeud sinusal, la digitaline diminue l'automaticité par prolongation de la durée de la phase de dépolarisation diastolique.

- Sur le noeud auriculo-ventriculaire :

L'effet électro-physiologique le plus important de la digitaline est une réduction de la vitesse de conduction à travers me noeud auriculo-ventriculaire par accroissement de la période réfractaire effective. Ceci favorise la conduction décrémentielle qui peut aboutir à un arrêt de la propagation de l'influx.

- L'effet vagal de la digitaline :

La digitaline accroît la stimulation vagale

du coeur et accroît la reponse du coeur à la stimulation vagale. Cet effet est limité au noeud sinusal, aux oreillettes et au noeud auriculo-ventriculaire et est dû à une diminution de l'automaticité de ces tissus par réduction de la pente de dépolarisation diastolique.

- L'effet global de la digitaline sur le coeur reflète essentiellement les effets vagaux de la drogue : réduction de l'automaticité sino-auriculaire, réduction de l'excitabilité auriculaire, raccourcissement de la période réfractaire effective, ralentissement de la conduction auriculaire, facilitation de la conduction décrémentielle au niveau du noeud auriculo-ventriculaire. Au dessous du noeud auriculo-ventriculaire, ce sont les effets directs qui prédominent : accroissement de l'automaticité et diminution de la conductivité des fibres de Purkinje; réduction de la conductivité, de l'excitabilité et de la période réfractaire du myocarde ventriculaire.

- Digitaline et potassium :

L'action toxique de la digitaline peut être réduite par le potassium sans altérer l'effet contractile. A certaines doses, la digitaline inhibe l'activité de l'ATPase membranaire. Cet effet est contrecarré par l'excès de potassium. Cet effet inhibiteur de la drogue sur l'ATPase membranaire se traduit par une réentrée plus prolongée du potassium pendant la dépolarisation et une sortie continue de potassium pendant le reste du cycle cardiaque. Le potassium intra-cellulaire baisse, le sodium intracellulaire augmente. On explique l'effet toxique des digitaliques par la diminution du potassium intra-cellulaire et l'effet inotrope par l'augmentation du calcium myoplasmique. Ceci est contraire à l'opinion selon laquelle l'action cardiotonique va de pair avec la perte du potassium intra-cellulaire.

La toxicité digitalique résulterait d'un accroissement de l'activité spontanée des pacemakers et d'une élévation du potentiel transmembra-

naire de repos dans ces cellules. Tout à fait différent est l'effet toxique de la digitaline qui se traduit par un bloc auriculo-ventriculaire qui est accru par l'administration de potassium. L'administration de digitaline entraîne une hyperkaliémie, d'une part d'origine hépatique, d'autre part secondaire à une réduction de la captation de potassium par le muscle squelettique. La perte de potassium au cours de la digitalisation provient donc du pool intra-cellulaire.

Plus que la kaliémie ou le pool potassium, ce serait le gradient transmembranaire potassium qui serait le facteur déterminant de la sensibilité myocardique à la digitaline. Un accroissement aigu du potassium extra-cellulaire réduirait la toxicité digitalique.

- Digitaline et cardioversion :

B. LOWN a observé expérimentalement chez le chien une réduction d'un facteur 2000 du seuil de déclenchement d'une tachycardie ventriculaire sous digitaline (326). Un accroissement aigu du potassium extra-cellulaire abolit une tachycardie ventriculaire induite par la digitaline et abrège la durée de la sensibilité au choc. Une réduction aiguë du potassium extra-cellulaire par administration de glucose-insuline permet de déclencher une tachycardie ventriculaire avec une énergie beaucoup plus faible. Le choc électrique altérerait la perméabilité membranaire ionique et provoquerait une libération accrue de potassium par les cellules. La digitalisation favorise la perte du potassium par les cellules myocardiques.

LOWN observe également expérimentalement chez le chien (324 - 325) que la digitalisation par ouabaïne ou strophantine induit une sensibilité myocardique électrique qui se traduit par une réponse ventriculaire double ou multiple après une stimulation unique, une réduction du temps séparant deux réponses ventriculaires, puis un paroxysme de tachycardie ventriculaire. La digitalisation réduit d'un facteur

6 l'énergie nécessaire pour produire une réponse ventriculaire répétitive, élargit la zone de sensibilité électrique bien au-delà de la période vulnérable, s'étendant largement dans la diastole et également dans la période réfractaire absolue et relative.

La sensibilité induite par la digitaline n'est pas liée à la supernormalité ; elle pourrait refléter une stimulation vagale avec échappement idioventriculaire, ou plutôt une libération accrue de catécholamines ou de potassium intra-cellulaire.

Cette sensibilité accrue par les digitaliques est abolie par le propranolol, mais cela n'est pas lié au bêta-blocage, mais plutôt à l'effet anti-arythmique de la drogue. Il est, en effet, possible de réduire une arythmie digitalique sans affecter la sensibilité myocardique au choc induite par la digitaline. Cependant, ces arythmies digitaliques sont facilitées par les catécholamines ; la déplétion réserpinique diminue la fréquence des extrasystoles induites par les digitaliques. Il semble donc que l'extrasystolie ventriculaire induite par des chocs de haute énergie sous digitaliques est médiatée par un effet des catécholamines, tandis que la réponse ventriculaire répétitive évoquée par des stimulations de basse énergie est due à un autre effet de la digitaline sur le coeur. Il n'est pas exclu, dans ce dernier cas, que le ralentissement de la fréquence auriculaire que détermine l'effet vagal de la digitaline en soit le phénomène responsable (539).

Propriétés hémodynamiques

HOOD et coll. (251) observent expérimentalement chez le chien normal, après administration d'acétyl-strophantidine, un accroissement du dp/dt ventriculaire gauche secondaire à la bradycardie et à l'inotropine de la drogue, une réduction du débit cardiaque et une élévation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, dus à l'effet artériolo- et veino-constricteur de la drogue avec accroissement

des résistances périphériques, de la pression artérielle et augmentation de la post-charge. La pression veineuse s'élève, ce qui est dû à la veino-constriction systémique. La puissance systolique s'accroît du fait de la bradycardie, de l'augmentation du volume systolique (435 - 436).

Sur le myocarde hypoxique, DONLON et coll. (126) observe un accroissement du dp/dt ventriculaire gauche et du travail ventriculaire gauche sans variation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, ce qui implique une action inotrope positive de la drogue sur le myocarde hypoxique.

SARNOFF observe après strophantine, sur le coeur isolé du chien (447), peu de variation de la MVO_2, tandis que la contractilité myocardique augmente nettement et durablement. L'efficience cardiaque externe varie peu. Le temps d'éjection systolique diminue, ce qui détermine une augmentation de la puissance systolique et une diminution de l'index tension-temps. L'accroissement de la puissance systolique malgré la baisse de la pression télédiastolique ventriculaire gauche reflète l'augmentation de la contractilité du ventricule. L'effet inotrope direct de la drogue sur le myocarde interfère avec ses propriétés hémodynamiques : à travail systolique constant, la strophantine diminue la pression télédiastolique ventriculaire gauche ; en augmentant le travail systolique par accroissement de la pression aortique et des résistances périphériques, la MVO_2 est accrue. A MVO_2 constante, la strophantine diminue la pression télédiastolique ventriculaire gauche.

Dans le choc cardiogénique expérimental, CRONIN et ZSOSTER observent, après 0,5 mg d'acétyl-strophantine, un accroissement du débit cardiaque, de la pression artérielle, du travail ventriculaire gauche, une réduction de la pression télédiastolique ventriculaire gauche et du temps systolique. L'accroissement de la pression artérielle est lié à l'effet artério- et veino-constricteur de la drogue.

Dans le choc cardiogénique chez l'homme, COHN et coll. (92) observent essentiellement une baisse de la pression auriculaire droite de de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, une augmentation modérée du débit cardiaque par accroissement du volume systolique, une réduction des résistances périphériques. La pression systolique ventriculaire gauche s'élève, de même que le dp/dt ventriculaire gauche, le travail systolique ventriculaire gauche et l'index tension-temps. L'effet majeur paraît être la baisse de la pression auriculaire droite, du fait d'une réduction du volume veineux ou d'une augmentation de la capacitance veineuse. L'amélioration de la contractilité myocardique résulterait du transfert du taux du système veineux au système artériel et entraînerait une relaxation des influx veino-constricteurs et une augmentation de la compliance veineuse. L'accroissement de la tension artérielle sous digitaline paraît due à une vaso-constriction périphérique qui précède l'effet inotrope de la drogue et est associé à une augmentation du travail ventriculaire gauche et de l'index tension-temps. Il peut en résulter un accroissement subit de la pression télédiastolique ventriculaire gauche et un oedème pulmonaire. Cependant, la cause la plus probable de l'insuffisance ventriculaire gauche aiguë serait un accroissement des besoins myocardiques en oxygène en présence d'une maladie artérielle qui fait que les coronaires ne peuvent répondre aux stimuli vasodilatateurs.

Doses

Les doses habituellement utilisées de digitaline sont de 0,40 mg à 1,20 mg par 24 heures. Il faut y associer systématiquement du chlorure de potassium : 3 à 6 g/24 heures.

Les signes d'intoxication digitalique sont : la bradycardie sinusale, le bloc auriculo-ventriculaire, le bloc de branche droit, les extrasystoles bigéminées , la tachycardie auriculaire avec bloc fonctionnel (118).

L'ISUPREL

L'isuprel est une drogue bêta-stimulante adrénergique qui est à la fois puissamment inotrope positive sur le myocarde et vaso-dilatatrice sur les vaisseaux coronaires et périphériques. Son emploi dans le choc de l'infarctus est donc doublement justifié, mais il possède aussi des inconvénients.

Sur la circulation coronaire, l'isuprel détermine un accroissement du flux coronaire qui peut atteindre 42 %, d'une part par effet vaso-dilatateur direct sur les coronaires, avec réduction des résistances coronaires, d'autre part du fait de la tachycardie qu'entraîne la drogue (312). Cet accroissement du flux coronaire s'accompagne d'une augmentation de la force contractile, de la tension isométrique maxima développée. Le maintien de cet effet favorable dépend de la pression de perfusion coronaire : en cas d'hypotension, on observe une réduction de la force contractile et le développement d'un métabolisme anaérobie, avec baisse de la pO_2 veineuse coronaire, augmentation de l'extraction de l'O_2, constitution d'un excess lactate (105).

KRASNOW et coll. (287) observent, après isoprotérénol, un accroissement de la consommation d'oxygène de 26 %, du débit cardiaque de 50 %, de la fréquence cardiaque ; le volume systolique ne varie pas, le temps d'éjection systolique tend à être réduit, la pression artérielle systolique baisse très modérément et les résistances périphériques chutent.

L'accroissement du flux coronaire peut atteindre 72 % et dépasse la consommation d'oxygène qui atteint 57 % ; la différence artério-veineuse en O_2 baisse, la saturation veineuse coronaire en O_2 s'élève. La lactatémie artérielle s'élève, l'extraction du lactate par le myocarde baisse, la pyruvatémie artérielle ne varie pas, de même que l'extraction du pyruvate par le myocarde. L'excess lactate ne varie pas ou s'élève très modérément, mais la

saturation veineuse en O_2 coronaire s'élève toujours.

Les effets métaboliques de la drogue sont mieux mis en évidence en la comparant aux effets de l'exercice : l'exercice détermine un accroissement de l'index ventriculaire gauche très supérieur à celui de la consommation d'oxygène myocardique, ce qui aboutit à un accroissement de l'efficience mécanique ventriculaire gauche ; l'isoprotérénol accroît presque proportionnellement la consommation d'oxygène et la fonction ventriculaire gauche. L'effet bénéfique de la drogue sur la fonction myocardique est dû à son action inotrope d'une part, à la réduction du travail de pression du coeur du fait de la vaso-dilatation systémique, d'autre part.

Cette augmentation de la consommation d'oxygène est responsable de l'accroissement de la ventilation pulmonaire (85) sur les vaisseaux périphériques ; l'isuprel accroît le flux sanguin par dilatation des vaisseaux résistifs . Cette action directe de la drogue est discutée au niveau des veines : l'isoprotérénol ne déterminerait pas de variation de la distensibilité veineuse (137).

Cette vaso-dilatation concerne également le territoire mésentérique et rénal : ROSENBLUM (439) observe, après isoprotérénol, chez le cardiaque, un accroissement du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. Mais cet accroissement n'atteint que 10 %, malgré l'augmentation très nette du débit cardiaque. Il n'y a pas de variation de l'excrétion urinaire de sodium, de potassium et de chlore, et la clearance du PAH ne change pas. Cet effet vaso-dilatateur de l'isuprel sur les vaisseaux rénaux n'est donc pas certain, bien que certains (SANDLER, AVIADO, CORCORAN) aient observé une diminution des résistances vasculaires rénales ou un accroissement du flux sanguin rénal. Même dans le cas d'un remplissage vasculaire associé à l'isuprel chez le chien, il n'y a pas d'accroissement de la filtration glomérulaire. Cependant, l'effet le plus objectif et certain de l'isuprel sur la fonction

rénale est un accroissement constant de la diurèse horaire, particulièrement dans le cas d'un choc post-opératoire ou d'un choc après infarctus du myocarde (SMITH, MAC LEAN).

Cependant, un récent travail de MARK, ECKSTEIN, ABBOUD et WENDLING montre expérimentalement, chez le chien, que l'isoprotérénol à faibles doses est un vaso-dilatateur rénal déterminant un accroissement du flux sanguin rénal et, à fortes doses, un vaso-constricteur rénal dont l'effet est inversé par la phentolamine.

Expérimentalement, chez le chien, HOOD (252) observe, après infarctus du myocarde par ligature coronaire, un accroissement de la fonction ventriculaire qui fait défaut si la zone infarcie dépasse 20 % de la masse ventriculaire gauche.

Dans le choc cardiogénique chez l'homme, SMITH et coll. (475) observent un accroissement de l'index cardiaque par tachycardie et élévation du volume systolique, de la pression artérielle systémique, tandis que les résistances périphériques varient peu, que la pression veineuse centrale baisse et que la diurèse ne change pas. Comparativement, le métaraminol accroît la pression artérielle et les résistances périphériques, mais l'index cardiaque ne change guère.

De même, EICHNA (142) préconise l'association de l'isuprel et d'une expansion volumique par du sang pour accroître le flux sanguin périphérique et coronaire au niveau des territoires myocardiques adjacents à l'ischémie.

ENRICO et PERRET (146) n'excluent pas l'intérêt d'une association isuprel et méphentémine pour réduire les risques d'arythmie liés à l'isoprotérénol.

GUNNAR et coll. (211) ne limitent l'intérêt de l'isuprel qu'à quelques cas où les résistances périphériques sont très élevées, et donnent la préférence

aux vaso-presseurs qui assurent une meilleure pression de perfusion au niveau des vaisseaux coronaires adjacents à l'infarctus qui sont le siège d'une vasodilatation où le flux sanguin est dépendant de la pression. Ils reprochent par ailleurs à l'isoprotérénol l'accroissement de la consommation d'O_2 myocardique qu'il détermine et qui peut aboutir à une diminution du flux coronaire.

Cet effet métabolique de l'isuprel est bien mis en évidence par ZSOSTER (546), JUDD (268) et NILES (382) qui observent, après administration d'isoprotérénol à des rats, des effets analogues à ceux de l'hypoxie qui peuvent réaliser des lésions histologiques d'oedème, d'infiltration leucocytaire, de nécrose myocardique. Mais l'inconvénient majeur de l'isuprel est l'accroissement de l'automaticité ventriculaire que détermine la drogue et qui contre-indique son emploi en cas de tachycardie.

Doses

Des doses de 1 à 2 mg par 24 heures d'isoprotérénol par voie veineuse sont habituellement utilisées. Des doses supérieures sont bien souvent associées à des inefficacités thérapeutiques.

LES DIURETIQUES

Rappel physiologique (68)

La quantité de sodium filtré par le glomérule est normalement de 24.000 mEq/l / 24 heures. Elle dépend en fait du taux de filtration glomérulaire. Soixante quinze pour cent de ce filtrat glomérulaire est réabsorbé au niveau du tube proximal. La réabsorption fractionnelle de sodium à ce niveau étant constante, iso-osmotique et indépendante des variations du taux de filtration glomérulaire, c'est le volume des liquides extra-cellulaires qui conditionne quantitativement l'importance de cette réabsorption sodée tubulaire proximale. L'effet d'un diuré-

tique sera d'autant plus net que le volume des liquides extra-cellulaires est accru, c'est-à-dire que la quantité de sodium présenté aux tubes proximal et distal et à l'anse de Henlé sera quantitativement plus importante.

Au niveau de l'anse de Henlé, le sodium est réabsorbé activement au niveau de l'épithélium tubulaire de la portion ascendante de l'anse de Henlé et participe ainsi au processus du contre-courant multiplicateur médullaire rénal qui est responsable de l'existence d'un gradient cortico-médullaire de l'ordre de 1.200 mOsm. et d'un gradient de 200 mOsm. entre la branche ascendante de l'anse de Henlé et les autres éléments situés au même niveau. Le liquide tubulaire proximal initialement isotonique accroît ainsi son osmolarité à mesure que l'on descend dans l'anse de Henlé, pour atteindre une osmolarité maxima au sommet de l'anse.

La branche ascendante de l'anse de Henlé est le siège d'une réabsorption de sodium et d'eau isotonique dans son segment médullaire. Dans son segment cortical, la réabsorption de sodium se poursuit; celle de l'eau ne s'effectue qu'en présence d'hormone anti-diurétique, de sorte que le liquide tubulaire distal est hypotonique au plasma.

Au niveau du tube distal, le sodium est réabsorbé par un processus d'échange cationique, commandé par l'aldostérone, contre des ions K^+ et H^+.

L'hormone antidiurétique détermine la perméabilité à l'eau du segment cortical de la branche ascendante de l'anse de Henlé et du tube collecteur. Au niveau du tube collecteur et en présence d'hormone antidiurétique, une "réabsorption différée" de l'eau peut se faire du fait d'un gradient osmotique entre l'urine contenue dans le tube collecteur et les liquides péritubulaires.

Les diurétiques thiazoliques et les composés sulfonamides (54)

Ils inhiberaient in vitro et à hautes doses in vivo l'anhydrase carbonique (à un moindre degré que l'acétazolamide), mais leur action diurétique serait due à une inhibition de la réabsorption chloruro-sodée dans le tubule distal, au niveau du segment cortical de dilution. Leur administration détermine, en 12 à 24 heures, une diurèse chloruro-sodée et potassique, à des doses habituelles de 100 mg/jour.

Comme tout diurétique, ils entraînent une alcalose hypochlorémique et une hypokaliémie ; chez un sujet en insuffisance rénale, en hypovolémie et avec réduction du flux sanguin rénal, une hyperazotémie, une hyperuricémie et une hyperglycémie. Mais le risque majeur est une agranulocytose, une thrombocytopénie ou encore une vascularite nécrosante ou une glomérulonéphrite qui en limite considérablement leur emploi.

Les diurétiques mercuriels (54)

Ils empêchent la réabsorption du sodium, du chlore et de l'eau et déterminent une natriurèse parallèle à l'excrétion des mercuriels dans les urines. Au cours d'une insuffisance rénale, leur excrétion peut être réduite, ce qui accroît leur toxicité. Leur action sur le tubule rénal proximal est controversée et prédominerait au niveau du tubule distal.

Ils risquent d'entraîner une déplétion excessive en eau et en sel et par là même une alcalose hypochlorémique, ce qui limite l'activité diurétique de la drogue. Le risque majeur est le développement d'une nécrose tubulaire rénale ou d'un syndrome néphrotique, surtout en cas d'insuffisance rénale préexistante, d'insuffisance cardiaque préexistante, de réduction du taux de filtration glomérulaire. On a pu enfin observer des cas de mort subite par anaphy-

laxie. Leur utilisation est donc pratiquement actuellement à exclure.

Les spironolactones (54)

Ce sont des antagonistes de l'aldostérone et de la désoxycorticostérone. Ils inhibent les effets de l'aldostérone sur la réabsorption du sodium au niveau du tube distal, et probablement aussi du tube collecteur et de la branche ascendante de Henlé, grâce à leur similitude de structure avec cette hormone. Leur effet est donc maxima dans les conditions d'un hyperaldostéronisme. Ils augmentent l'excrétion sodée, favorisent la rétention de potassium et diminuent l'excrétion d'ions H^+. Leur risque principal est donc la survenue d'une hyperkaliémie.

Le triamtérène (54)

Il se rapproche des spironolactones par son action sur le tubule distal, favorisant la rétention de potassium et une diurèse sodée sans fuite potassique, mais agit probablement par un mécanisme indépendant, car son effet persiste dans des conditions d'hypoaldostéronisme.

Quelques effets annexes ont été signalés, en dehors de l'hyperkaliémie : des nausées, des vomissements, une diarrhée, des céphalées.

L'édécrine et le furosémide
(40 - 419 - 276 - 109 - 490 - 474 - 54 - 68)

L'effet majeur de l'édécrine et du furosémide sur le néphron est une inhibition du transport sodé au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Cet effet pourrait être dû, soit à une réduction des métabolismes oxydatifs responsables de la réabsorption sodée tubulaire, soit à une inhibition des enzymes responsables des transports ioniques transmembranaires, soit à une réduction des transports ioniques passifs à travers les membranes tubu-

laires :

- On sait qu'il existe une relation entre le métabolisme oxydatif du rein reflété par la consommation d'oxygène par le rein et la réabsorption tubulaire de sodium. Les travaux portant sur les effets métaboliques de l'édécrine et du furosémide sur le rein rapportent une réduction de la consommation d'oxygène par le rein in vivo et in vitro et un accroissement de la différence cortico-médullaire en lactate, suggérant un accroissement de la glycolyse anaérobie.

- La réabsorption active du sodium au niveau du tubule rénal a été attribuée à la Na . K . ATPase, système enzymatique qui hydrolyse l'ATP en ADP et Pi (270). Edécrine et furosémide sont de puissants inhibiteurs de la Na . K . ATPase in vitro et in vivo.

- Par microperfusion de tubules proximaux de rein de chat, ULRICH a trouvé une réduction du transport actif du sodium par la drogue, mais pas de modification de la perméabilité des cellules au sodium ou au chlore radio-actifs.

Il n'est pas exclu que cette inhibition de la réabsorption sodée tubulaire de la portion ascendante de l'anse de Henlé, qui représente l'effet simplex du contre-courant multiplicateur, ait pour conséquence une réduction de ce processus lui-même. Cet effet sur la réabsorption sodée de la branche ascendante de l'anse de Henlé est confirmé par l'inhibition du pouvoir de concentration-dilution que déterminent ces deux drogues : furosémide et édécrine déterminent un accroissement du volume urinaire, de la clearance osmolaire, une diminution de la CH_2O et de la TCH_2O ; et par ailleurs, par la réduction du gradient cortico-médullaire de concentration sodée et par la diminution du rapport des osmolarités tubulaire distale et plasmatique.

En plus de son action sur le tubule distal, la furosémide aurait une action sur le tube proximal.

Ceci est suggéré par :

- l'importance de l'excrétion hydro-sodée qui peut atteindre 70 % du filtrat glomérulaire ;

- l'accroissement de la CH_2O par unité de clearance osmolaire ;

- l'inhibition in vivo et in vitro de l'anhydrase carbonique ;

- l'induction d'une phosphaturie que peut déterminer la drogue.

L'importance de l'excrétion chlorurée sodée qu'entraîne l'édécrine a également fait évoquer une action sur la réabsorption sodée tubulaire proximale (68). Mais ceci est contesté (KIRKENDALL).

Sur le mécanisme d'échange cationique Na-K, tubulaire distal, commandé par l'aldostérone, édécrine et furosémide interviennent indirectement : la déplétion des liquides extra-cellulaires déclenche une sécrétion accrue d'aldostérone et une réabsorption sodée, avec parallèlement excrétion urinaire de K^+ et de NH_4^+.

Edécrine et furosémide ont peu d'effet sur l'hémodynamique rénale, ne déterminant que peu de variation du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal. A fortes doses cependant, on a pu évoquer une vaso-dilatation ; ainsi, BIRTCH (40) a observé une redistribution du flux sanguin rénal après furosémide et édécrine, avec accroissement du flux sanguin cortical superficiel et diminution du flux sanguin cortical juxta-médullaire et du flux sanguin médullaire externe.

Furosémide et édécrine peuvent entraîner une diminution modérée de la pression artérielle systémique moyenne, de l'index cardiaque, de la pression auriculaire droite, une augmentation de la fréquence cardiaque, des résistances systémiques totales. La diminution du volume des liquides extra-cellulaires et du volume plasmatique peut entraîner une diminu-

tion du taux de filtration glomérulaire et du flux sanguin rénal.

L'excrétion urinaire que déterminent ces drogues est essentiellement hydrique, chlorurée et sodée. L'excrétion potassique est beaucoup moindre et s'accompagne d'une excrétion de calcium et de magnésium. La furosémide a un effet inhibiteur modéré sur l'anhydrase carbonique et peut ainsi déterminer, chez un sujet en hyperbasémie, une diurèse bicarbonatée. L'édécrine n'a aucun effet sur l'anhydrase carbonique. Les deux drogues n'ont aucun effet inhibiteur sur le mécanisme d'échange cationique distal $Na^+ - K^+$ ou $Na^+ - H^+$, qui est au contraire plutôt accru : il peut en résulter un accroissement de l'acidité titrable, de l'ammonium urinaire et de l'$U_{H^+}V$.

Edécrine et furosémide déterminent un accroissement de l'excrétion potassique urinaire. Cette kaliurèse est expliquée par une hypersécrétion d'aldostérone qui serait induite par la déplétion volumique que détermine la drogue. L'importance de cette excrétion potassique dépend du taux d'aldostérone circulant (CANNON), c'est-à-dire de la balance sodée et du volume des liquides extra-cellulaires. Il peut en résulter une hypokaliémie et une alcalose métabolique normo ou hypokaliémique, dans le déterminisme de laquelle intervient la contraction des liquides extra-cellulaires de par la déperdition hydro-sodée, la fuite chlorée et l'excrétion des ions H^+. Une simple charge hydro-sodée pourrait donc, à elle seule, corriger cette alcalose métabolique de contraction.

Association des diurétiques

L'effet natriurétique de l'édécrine ou du furosémide est accru par l'association aux spironolactones ou au triamtérène ou encore au diamox.

L'association diamox - furosémide ou édécrine est particulièrement intéressante : le diamox dimi-

nue la réabsorption de bicarbonate de Na, ce qui accroît la quantité de sodium disponible à l'anse de Henlé où l'édécrine et la furosémide agissent.

L'association furosémide ou édécrine - aldactone permet une diurèse hydro-sodée sans perte d'ions K^+ ou H^+.

Les diurétiques osmotiques (425 - 18)

La condition hydro-électrolytique de l'insuffisant cardiaque, qui est celle d'une hémodilution avec accroissement du pool sodé échangeable et parfois hyponatrémie, constitue de fait la situation de choix pour induire une diurèse par mannitol.

Bien que WENDLING et coll. (532) aient observé après mannitol, expérimentalement chez le chien, un accroissement du flux sanguin rénal, le mécanisme d'action de ce diurétique est probablement autre : le mannitol hypertonique détermine un appel d'eau à partir du compartiment cellulaire et une inflation de la volémie. Cet accroissement du volume des liquides extra-cellulaires constitue une condition favorisant une inhibition de la réabsorption sodée. Par ailleurs, la présence de ce sucre dans l'urine tissulaire tend à neutraliser le gradient osmotique cortico-médullaire et à induire une diurèse osmotique.

BELL et coll. (18) observent, après mannitol hypertonique chez le sujet normal, un accroissement de l'excrétion urinaire de sodium, une diminution modérée de la CH_2O, sans variation de la clearance de l'inuline. Chez le sujet en insuffisance cardiaque congestive, il observe une augmentation de la CH_2O, de la clearance osmolaire, de l'excrétion potassique, tandis que la clearance de l'inuline et l'excrétion sodée ne changent pas. Il attribue ces modifications à une délivrance accrue de sodium au tube distal, dont il résulte un accroissement de la formation de l'eau libre.

La dialyse péritonéale (346)

La dialyse péritonéale a pu être tentée chez des sujets en insuffisance cardiaque congestive présentant une néphropathie associée, un déséquilibre électrolytique important, ou encore une décompensation cardiaque réfractaire à la digitalisation et aux diurétiques.

Complications des diurétiques

La complication la plus fréquente est la survenue d'une alcalose métabolique dite de contraction avec déplétion potassique.

L'hypokaliémie qui peut en résulter favorise l'intoxication digitalique et nécessite une charge potassique de 2 à 4 g / 24 heures, pendant les premiers jours de l'infarctus.

L'hypovolémie aiguë par déplétion sodée excessive s'observe lors d'une indication abusive de diurétiques chez un sujet en hypovolémie relative. La déshydratation globale à prédominance cellulaire peut compliquer un apport abusif de mannitol hypertonique.

LA CORRECTION DE L'ÉQUILIBRE HYDRO-ELECTROLYTIQUE

La correction de l'équilibre hydro-électrolytique fait partie intégrante du traitement du choc de l'infarctus. Il faut insister sur la nécessité d'assurer un bilan hydrique positif, surtout chez le malade âgé, ou en cas de déperdition liquidienne par vomissements, ou par traitement diurétique prolongé. Une charge potassique est souvent de mise, lors des premiers jours, pour diminuer les risques d'une déplétion potassique. L'hyperglycémie due au choc peut parfois justifier un apport d'insuline. L'hémodilution avec hypochloronatrémie relève des conditions d'un rein cardiaque et doit être appréciée en fonction des conditions hémodynamiques du malade pour nécessiter un traitement diurétique.

LA REGULARISATION DES TROUBLES DU RYTHME

La survenue d'une arythmie au cours de l'infarctus domine bien souvent la situation et nécessite une thérapeutique urgente.

- Les tachycardies supra-ventriculaires :

Tachysystolie auriculaire, flutter auriculaire, fibrillation auriculaire avec arythmie complète rapide, tachycardie nodale nécessitent l'administration de digitaliques par voie veineuse après un essai de réduction par compression des globes oculaires.

En cas d'échec, un choc électrique peut être nécessaire. La prévention des récidives nécessite un traitement de relais par hydroquinidine.

- L'extrasystolie ventriculaire :

Du fait qu'elle constitue bien souvent un syndrome prémonitoire de la fibrillation ventriculaire, nécessite un traitement préventif : on peut utiliser la lidocaïne à des doses de 100 à 200 mg/24 heures, ou mieux la procaïnamide à des doses de 1 à 4 g/24 heures. La diphényl-hydantoïne, la disopyramide, l'hydroquinidine peuvent également être indiquées.

- La tachycardie ventriculaire :

L'essai de réduction par traitement médical nécessite un contrôle électrocardiographique perma-

nent et un défibrillateur prêt à fonctionner à portée de main, en raison du risque de fibrillation ventriculaire. On peut utiliser l'ajmaline en une injection intra-veineuse lente de 50 mg, ou la lidocaïne à la dose de 50 mg.

Mais lorsque la tachycardie est compliquée de défaillance cardio-circulatoire, ou en cas d'échec de la thérapeutique médicamenteuse, il faut préférer le choc électrique sous anesthésie générale de courte durée et, sauf nécessité, sans intubation.

La prévention des récidives nécessite un anti-arythmique : sel de potassium, ajmaline, procaïnamide ou liquocaïne.

- Le bloc auriculo-ventriculaire :

Nécessite au besoin, après une perfusion d'isuprel pour assurer le transfert du malade dans un centre spécialisé, la mise en place d'une sonde d'entraînement électro-systolique endo-cavitaire, à la pointe du ventricule droit. L'entraînement sera à la demande, avec une intensité de stimulation minima (0,7 mA) et une fréquence de 75/mn. Son bon fonctionnement sera contrôlé fréquemment et la sonde sera laissée dans le ventricule droit jusqu'à restauration du rythme sinusal.

- L'arrêt cardiaque (225 - 16 - 377 - 437 - 310 - 375) :

L'arrêt cardiaque nécessite, dans tous les cas et immédiatement :

. le massage cardiaque externe ;

. la ventilation assistée manuelle à l'oxygène pur après intubation trachéale ;

. la perfusion de solutés alcalins, notamment de Tham.

Le contrôle de ces manoeuvres se base sur la surveillance des pouls périphériques et la réponse pupillaire.

L'électrocardiogramme renseigne s'il s'agit:

. d'une fibrillation ventriculaire.

Il faut défibriller par un choc électrique externe délivrant une énergie d'au moins 250 joules. En cas de rétablissement du rythme antérieur, il faut compléter la restauration de l'état hémodynamique par des drogues vasopressives : métaraminol ou noradrénaline. En cas d'échec, un second choc est indiqué.

. d'une asystole.

Il faut poursuivre le massage cardiaque externe et la ventilation assistée, faire une injection intra-cardiaque d'adrénaline et de chlorure de calcium, mettre en place une sonde endocavitaire.

Dans tous les cas de restauration du rythme, il faut poursuivre la réanimation :

- corriger totalement l'acidose ;

- poursuivre l'oxygénothérapie ;

- associer isoprotérénol et vasopresseurs, jusqu'à la reprise de la diurèse ;

- prévenir les récidives par un anti-arythmique.

LES ANTI-ARYTHMIQUES

Le propranolol

Le propranolol est une drogue bêta-bloquante qui associe à ses propriétés anti-adrénergiques une action anti-arythmique dite "quinidine like". Il diminue la pente de dépolarisation diastolique des fibres de Purkinje, réduit la durée totale du potentiel d'action des fibres auriculaires, ventriculaires et des fibres de Purkinje par diminution de la durée de la phase 3. A des concentrations supérieures à 3 mg/litre, le propranolol diminue la vitesse d'ascension et l'amplitude du spike du potentiel d'action et réduit la durée de la période réfractaire des fibres de Purkinje. Ceci favorise la con-

duction décrémentielle. Chez l'animal, le propranolol, à la dose de 0,2 mg/kg, diminue la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire et empêche la tachycardie induite par une perfusion d'isoprotérénol.

Le propranolol, qui est une drogue particulièrement efficace dans les tachycardies auriculaires, les arythmies induites par la digitaline et dans l'extrasystolie ventriculaire, est contre-indiquée dans l'infarctus du myocarde en raison de son effet dépresseur sur la fibre myocardique et du risque de déclenchement d'une insuffisance cardiaque (178).

La lidocaïne

Elle est également inotrope négative, mais à un bien moindre degré. A faibles doses, elle atténue ou abolit la phase 4 du potentiel d'action des fibres de Purkinje, sans décroître leur excitabilité diastolique. A fortes doses, elle détermine un raccourcissement de la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire effective avec accroissement proportionnel de la période réfractaire par rapport à la durée du potentiel d'action. A doses toxiques, elle diminue la vitesse d'ascension du potentiel d'action, l'amplitude du potentiel d'action, le niveau du potentiel transmembranaire de repos.

Elle n'augmente jamais l'automaticité et se différencie ainsi de la procaïnamide et de la quinidine qui, à hautes concentrations, augmentent l'automaticité, prolongent la durée du potentiel d'action et la période réfractaire des fibres de Purkinje et des fibres ventriculaires, et diminuent la vitesse de conduction en réduisant la réponse membranaire des fibres de Purkinje. Enfin, la lidocaïne a une action rapidement réversible (35 - 317 - 386).

Dans les arythmies ventriculaires, la lidocaïne est efficace pour abolir une extrasystolie ventriculaire, à des doses de 1,4 à 3,5 mg/mn. Par contre, elle est absolument inefficace à réduire une

tachycardie ventriculaire (176 - 473).

La norépinéphrine

Elle possède, en plus de ses propriétés inotropes positives et hémodynamiques, une action antiarythmique en inversant la libération du potassium par le territoire ischémié et en maintenant une utilisation du glucose par les fibres myocardiques (426).

La procaïnamide et la quinidine

constituent les deux principaux agents anti-arythmiques :

- Effets membranaires :

Quinidine et procaïnamide déterminent :

. une prolongation de la durée du pic du potentiel d'action ;

. une prolongation de la durée totale du potentiel d'action ;

. une diminution modérée du potentiel transmembranaire de repos ;

. une diminution de la pente de dépolarisation diastolique du potentiel d'action des fibres de Purkinje.

Ces effets sont annulés ou inversés par une hypokaliémie extra-cellulaire. Ceci se traduit, sur le plan électrocardiographique, par :

. un allongement de la durée de QRS,
. un allongement du QT,
. un allongement du PR,
. au maximum par une absence de dépolarisation et une disparition des ondes P, par une tachycardie ventriculaire ou une fibrillation ventriculaire. A ce moment, le potentiel d'action montre une diminution du potentiel de repos, une diminution de l'amplitude et de la durée du spike, une diminution de la durée totale du potentiel d'action.

Ceci est expliqué sur la base d'une interférence avec les transferts ioniques transmembranaires : sous quinidine, la concentration du potassium intra-cellulaire baisse ou ne varie pas ; il y a une réduction de l'influx de sodium transmembranaire, une diminution de l'efflux potassique transmembranaire, une diminution de l'influx de calcium transmembranaire dont la résultante serait une augmentation de l'échange potassique pendant la phase 4 du potentiel d'action. Il y a également une altération de la perméabilité aux mouvements cationiques passifs, avec réduction de la perméabilité sodique qui peut être assimilée à un effet anti-adrénergique et réduction de la perméabilité potassique pendant la repolarisation qui est assimilable à un effet anticholinergique.

- Altération de la fonction cellulaire par la quinidine :

La dépression de l'activité électrique de la cellule est due à une interférence avec les transferts ioniques. La quinidine détermine une diminution de la longueur de la fibre myocardique et musculaire lisse au repos. L'effet vaso-dilatateur périphérique de la quinidine ne peut être empêché par les vaso-constricteurs sympathomimétiques.

L'effet des sympathomimétiques peut être entièrement bloqué par la quinidine. La quinidine agirait sur la réaction ATP ⟶ AMP cyclique qui aboutirait à une dépression de la contraction myocardique, une diminution de la consommation d'oxygène et une diminution du quotient respiratoire, ce qui constitue l'effet anti-adrénergique de la quinidine sur le coeur.

La quinidine diminue la glycolyse, la consommation du glucose, la production d'énergie cellulaire. La procaïnamide ne modifie pas la consommation d'oxygène myocardique ni l'utilisation du glucose, ce qui explique que la procaïnamide soit moins dépressive que la quinidine (94).

- L'effet anti-arythmique de la quinidine est dû, d'une part à une réduction de la vitesse d'ascension du spike du potentiel d'action, et d'autre part à une prolongation de la période réfractaire. Ces deux effets peuvent expliquer l'arrêt de la réentrée (WATANABE).

L'effet anti-arythmique de la procaïnamide est expliqué sur la base d'une inversion de l'efflux potassique que détermine l'ischémie myocardique et qui favorise l'extrasystolie ventriculaire, la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire (424 - 402 - 282).

La disopyramide

Elle a une action inotrope négative et une action antifibrillatoire nette au niveau des oreillettes, une action variable sur la fréquence du rythme cardiaque ; elle ralentit la conduction auriculo-ventriculaire. Elle diminue le débit cardiaque. Elle est utilisée à des doses de 100 à 600 mg/24 heures (201).

La diphénylhydantoïne

A la dose de 5 mg/kg, elle déprime une automaticité ventriculaire exacerbée par la digitaline, sans déterminer une prolongation significative de la conduction intra-ventriculaire. Elle accélère la conduction auriculo-ventriculaire par un effet direct et diminue l'automaticité ventriculaire, ce qui abolirait les phénomènes de réentrée.

La diphénylhydantoïne diminue la durée des phases de repolarisation et, à un moindre degré, celle de la période réfractaire effective (104-311).

L'association diphénylhydantoïne et procaïnamide, sous entraînement électro-systolique, s'avère utile pour prévenir une tachycardie ventriculaire. L'adjonction de diphénylhydantoïne à la strophantidine permet d'atteindre des niveaux inotropes beaucoup plus élevés.

LES MÉDICAMENTS ADJUVANTS

LA MORPHINE

Le syndrome douloureux de l'infarctus myocardique nécessite souvent l'administration de chlorhydrate de morphine. Cette drogue a cependant des effets néfastes sur le plan hémodynamique.

LAL et coll. (291) ont observé que l'administration de morphine au cours de l'infarctus détermine une hypotension artérielle, une bradycardie, une diminution de la ventilation pulmonaire, de la consommation d'oxygène, une augmentation de l'espace mort par rapport au volume courant, une hypoxémie, une hypercapnie, une acidose et une augmentation du gradient alvéolo-artériel en oxygène.

La drogue reproduit donc les effets de la réaction vaso-vagale et déprime la ventilation pulmonaire.

LOWENSTEIN et coll. (320) observent aussi, après 1 cg de morphine, une hypotension artérielle réversible par la mise en position déclive, par une expansion volumique, ou encore par l'administration de drogues vaso-actives. Ils attribuent les modifications gazométriques à l'accroissement de l'espace mort ou à une réponse ventilatoire diminuée au gaz carbonique. L'élévation de la pression veineuse centrale, de la pression artérielle pulmonaire, et par suite de l'index cardiaque, serait due à l'effet constricteur du CO_2 sur les vaisseaux pulmonaires, à un accroissement du tonus veineux ou aux modifica-

tions ventilatoires.

En cas d'hypovolémie, la morphine pourrait augmenter la capacitance et diminuer la résistance vasculaire. Il en résulterait une stimulation des barorécepteurs et une vaso-constriction par décharges de catécholamines et une baisse du débit cardiaque.

En cas de normovolémie, la morphine déterminerait une vaso-dilatation et une baisse des résistances périphériques et une augmentation du débit cardiaque. Enfin, la morphine diminue la consommation d'O_2 cérébrale.

Compte tenu de l'effet dépresseur ventilatoire et de la bradycardie et de l'hypotension qu'elle entraîne, la morphine est donc à éviter dans l'infarctus du myocarde. Elle peut être remplacée par des sédatifs mineurs.

LES ANTICOAGULANTS

Bien que les anticoagulants aient constitué une des premières mesures thérapeutiques appliquées à l'infarctus du myocarde, des travaux récents ont cherché à en justicier l'intérêt.

Ainsi, une étude systématique portant sur 2.205 malades atteints d'infarctus du myocarde à la phase aiguë fait état d'une différence de mortalité de 20 % en faveur du groupe soumis aux anticoagulants par rapport au groupe non traité.

RAPPAPORT (418) rappelle, si besoin en était, l'intérêt des anticoagulants à la phase aiguë de l'infarctus : la réduction de la mortalité est nette, de l'ordre de 20 %, essentiellement par prévention des complications thrombo-emboliques qui grevaient autrefois lourdement l'évolution de la maladie. Il est préférable d'utiliser les héparîniques pour commencer, puis de prendre le relais par les anticoagulants oraux. Les syndromes hémorragiques, les mala-

dies hépatiques à la phase aiguë, la colite ulcéreuse, l'ulcus gastro-duodénal récent, la péricardite en constituent les principales contre-indications. Les anticoagulants sont également indiqués dans l'insuffisance cardiaque congestive, réduisant le risque de complications thrombo-emboliques (125).

L'utilisation des anticoagulants à long terme après infarctus myocardique est, par contre, plus discutée. Les études statistiques font état d'une différence non significative sur la récidive d'infarctus (363) et sur la mortalité (460), mais la prévention des accidents thrombo-emboliques reste la justification majeure de leur utilisation.

LES CORTICOÏDES

Les corticoïdes ont d'abord été proposés, dans l'infarctus du myocarde, pour faciliter la régression des lésions oedémateuses qui accompagnent particulièrement les infarctus postérieurs et qui peuvent être responsables de bloc auriculo-ventriculaire. On l'administrait à la dose de 60 à 80 mg de Prednisone per os et de 200 à 600 mg par voie parentérale. Les travaux de LOWN (1955) faisaient jouer aux corticoïdes un rôle direct sur la conduction auriculo-ventriculaire, celle-ci étant accélérée par la production excessive d'hormones glucocorticoïdes. Pour expliquer cet effet direct, on faisait appel à (1):

- une modification du rapport Na/K marquée par une perte d'ions H^+ et K^+ ;

- une modification de l'équilibre du potassium intra- et extra-cellulaire ; la dépolarisation de la membrane cellulaire, produite par les hormones cortico-surrénales, entraînerait une fuite de potassium hors de la cellule, avec entrée de sodium;

- une modification de l'équilibre acide-base, l'alcalose raccourcissant la durée de conduction auriculo-ventriculaire.

Par ailleurs, FRIEDBERG constatait l'améliora-

tion de la réponse vaso-motrice à la norépinéphrine après traitement corticoïde et l'on suggérait que les corticoïdes augmentaient la réponse des tissus conducteurs à l'excitation du système nerveux autonome.

Enfin, les corticoïdes augmenteraient et stabiliseraient l'activité des centres idioventriculaires, facilitant ainsi la diffusion de l'influx dépolarisant au sein du myocarde indifférencié.

Le rôle proprement myocardique des corticostéroïdes est actuellement mis en veilleuse par les autres drogues, dont essentiellement l'isuprel, et par le pacing. Par contre, on insiste amplement sur leurs effets périphériques dans le choc cardiogénique.

LILLEHEI observe expérimentalement chez le chien, après infarctus myocardique, une réduction des résistances périphériques et une amélioration sensible du taux de survie, avec baisse du taux de lactacidémie, après 15 mg à 30 mg/kg (122). Dans le choc septique, cet effet vaso-dilatateur des corticoïdes est amplement démontré, les stéroïdes maintenant l'intégrité des membranes cellulaires et des lysozomes. Mais dans le choc cardiogénique humain, LILLEHEI insiste sur l'intérêt des corticoïdes à des doses pharmacologiques de 1 g à 2 g/24 heures, pour réduire la réponse vaso-constrictive périphérique et bloquer les alpha-récepteurs. Il observe, chez le chien, une réduction des résistances périphériques, un accroissement du flux plasmatique rénal et une amélioration de la diurèse, une réduction de l'acidose lactique, de l'hypocapnie et de l'hyperventilation compensatrice, une redistribution du flux sanguin périphérique et de la perfusion tissulaire. L'effet serait assimilable à celui de la phénoxybenzamine. Chez l'homme, LILLEHEI observe un accroissement du débit cardiaque, une réduction des résistances périphériques, une amélioration de la diurèse, une diminution de l'excrétion urinaire des catécholamines, une réduction de l'aci-

dose lactique par wash out des métabolites acides accumulés pendant la phase de vaso-constriction, probablement par effet vaso-dilatateur (121).

Cet effet bénéfique des corticoïdes dans le choc cardiogénique est contesté par SHUBIN et WEIL (466), qui donnent comme argument l'effet potentiateur habituellement attribué aux corticoïdes sur les drogues vaso-pressives.

HARRISON a insisté sur les interactions entre corticoïdes et catécholamines : l'accroissement du flux sanguin cortico-surrénalien favoriserait la libération de fortes concentrations de stéroïdes à la médullo-surrénale, et ceci serait lié à une méthylation de la noradrénaline en adrénaline.

Pour AXELROD, une réduction du taux des glucocorticoïdes par hypophysectomie détermine une diminution de la sécrétion adrénalinique surrénalienne en huit jours, restaurés après injection d'ACTH ou de cortisone.

HARRISON, CHAWLA et WOJTALIK (236) observent, après ACTH et cortisone, une réduction de l'excrétion urinaire de norépinéphrine sans variation de l'excrétion urinaire d'épinéphrine ; après hypophysectomie, un accroissement de l'excrétion de norépinéphrine si le malade reçoit de faibles doses ou des doses nulles de cortisone, une diminution de l'excrétion urinaire de norépinéphrine si le malade reçoit de fortes doses de cortisone ; après surrénalectomie, une augmentation de l'excrétion en noradrénaline interprétée comme une compensation du déficit en adrénaline.

L'administration d'hydrocortisone ne détermine pas d'effet sur le taux de sécrétion des catécholamines au repos. L'hypovolémie entraîne une décharge adrénalinique qui est supprimée par la dénervation des surrénales, qui est accrue si le chien a été soumis en pré-opératoire à un traitement par hydrocortisone. La synergie d'action entre les

stéroïdes et les alpha-bloquants dans l'hypovolémie est difficile à préciser : l'hydrocortisone pourrait accroître le métabolisme des catécholamines ou accroître la reprise de l'adrénaline par les sites récepteurs adrénergiques non soumis au blocage de la phénoxybenzamine. Par ailleurs, les stéroïdes restaurent la réactivité adrénergique de certains vaisseaux : conjonctivaux et mésentériques en particulier. Le tonus artériolaire et la réponse des sphincters précapillaires sont inégalement sensibles aux stéroïdes, selon les territoires.

Bien que l'effet exact des corticostéroïdes dans le choc cardiogénique soit mal précisé, il est clair qu'expérimentalement et cliniquement, au cours de l'hypovolémie, les corticoïdes permettent une amélioration tensionnelle, une réduction de la lactatémie, de la pyruvatémie et une diminution de la mortalité. Les doses de 500 mg, 1 g ou 1,50 g sont indiquées, utilement associées à un bêta-stimulant ou un alpha-bloquant.

LE TRAITEMENT PAR GLUCOSE, POTASSIUM, INSULINE

La fuite extra-cellulaire de potassium par le tissu myocardique ischémié est en fait démontrée. Dans un récent travail, BURKE (62) montre, après de nombreux auteurs, par mesure des différences de concentration artério-veineuse coronaire, que cette fuite potassique est de l'ordre de 1 %. Elle a été considérée comme étant un des facteurs responsables de la survenue des arythmies ventriculaires au cours de l'infarctus myocardique.

MITTRA (367) rappelle que cette fuite potassique peut déterminer une hypopolarisation des cellules automatiques qui expliquerait la réduction de leur vitesse de conduction. C'est également sur la base d'une modification des transferts ioniques transmembranaires, et notamment ceux du potassium, que l'on explique l'effet de l'hydrocortisone, des diurétiques, du lactate molaire de sodium.

Pour tenter de réduire, voire d'inverser cet efflux potassique, SODI-PALLARES (480) a proposé l'administration précoce d'une perfusion intraveineuse de glucosé à 10 %, 20 % ou 50 %, associé à 20, 40 ou 60 unités d'insuline et à 20, 40 ou 60 mEq de chlorure de potassium, selon la kaliémie du sujet. L'apport hydrique ne devrait pas être inférieur à 3 litres par 24 heures.

BURKE, étudiant les effets de ce traitement dans l'infarctus expérimental du chien, observe une réduction de l'efflux potassique causé par l'ischémie, et même une différence artério-veineuse coronaire en potassium qui devient positive. Il y a également une réduction dans la fréquence de survenue d'une fibrillation ventriculaire et d'une extrasystolie ventriculaire.

Cependant, les résultats cliniques de ce traitement ne sont pas tout aussi enthousiasmants. MITTRA (398) n'observe qu'une différence de 1 % dans les taux de mortalité d'un groupe soumis à ce traitement et d'un groupe non traité, et un rapport du Medical Research Council, paru sur le Lancet du 28 Décembre 1968, ne note qu'une différence non significative de 1,4 %.

Si l'apport de chlorure de potassium, de glucose et éventuellement d'insuline s'avère donc utile dans les premiers jours d'un infarctus du myocarde, il ne faut pas en espérer beaucoup, a fortiori si le malade est en état de choc ou en défaillance cardiaque.

LE GLUCAGON

Hormone polypeptidique de poids moléculaire 3485, le glucagon est normalement sécrété par les cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas. Sa propriété hyperglycémiante est la plus anciennement connue (SYTHERLAND et CORI, 1948), mais ses propriétés sur la fonction myocardique expliquent l'intérêt qu'on lui a récemment porté dans la théra-

peutique cardio-vasculaire.

Propriétés biochimiques

- La propriété hyperglycémiante du glucagon, comme celle des catécholamines, s'explique par son action sur le système enzymatique de l'adénylcyclase hépatique (SUTHERLAND, 1968) qui transforme l'adénosine-triphosphate en 3'5'adénosine monophosphate. Celle-ci stimule l'activité de la phosphorylase qui dégrade le glycogène en glucose-1-phosphate.

- Bien que la majorité des auteurs s'accordent à faire de l'AMP cyclique myocardique (CORNBLATH, 1963) le point d'impact du glucagon, LARAIA, CRAIG et REDDY (298), comparant les effets de l'isuprel et du glucagon sur le coeur isolé de rat, observent une augmentation de l'AMP cyclique myocardique de 100 % en 10 secondes après isuprel, tandis que le glucagon ne modifie pas le taux d'AMP cyclique myocardique après 50 secondes. Ceci a été confirmé par un récent travail de BING (187) qui suppose l'existence de deux sites bêta-récepteurs, l'un sensible au glucagon, l'autre aux catécholamines, et d'un système adénylcyclase.

- Le glucagon stimule la libération des acides gras libres par le tissu adipeux (HAGEN, 1961).

- Il stimule la sécrétion insulinique (SAMOLS, 1965) et la néoglycogenèse hépatique (SOKAL, 1966).

Propriétés hémodynamiques

- Sur le muscle papillaire isolé de chat, le glucagon augmente la tension isométrique (330), la vitesse de raccourcissement (181). Cette action inotrope pharmacologique est confirmée sur le coeur isolé de rat (298) ou de chat (181), où l'on observe un accroissement important de la pression ventriculaire gauche, du dp/dt ventriculaire gauche, une diminution de la pression télédiastolique ventriculaire gauche.

- Cet effet inotrope n'est pas affecté par un prétraitement réserpinique, n'est bloqué ni par le propranolol ni par la phénoxybenzamine. Il paraît donc non lié à la libération de catécholamines endogènes et distinct de tout processus adrénergique.

Persistant malgré l'administration préalable d'insuline, il n'est pas dû à la propriété hyperglycémique de la drogue. De même, la vagotomie n'empêche pas l'accroissement de l'effet contractile du myocarde sous l'effet du glucagon. Enfin, on insiste sur l'absence de tachyphyllaxie ou d'arythmies.

- Le glucagon a un effet direct sur les vaisseaux périphériques. L'injection intra-artérielle détermine une diminution des résistances vasculaires de l'ordre de 10 % qui se traduit par une hypotension (181) et cet effet n'est pas bloqué par le propranolol.

Effet sur la conduction auriculo-ventriculaire

- Le glucagon a un effet chronotrope sur le coeur (330). Il augmente la fréquence de contraction de l'oreillette isolée de chat, et cet effet réapparaît après arrêt sinusal induit par le propranolol.

- Après destruction du noeud sinusal, le glucagon augmente la fréquence du rythme nodal et cet effet n'est pas influencé par le propranolol (331).

- Sur le potentiel d'action, on observe une diminution de la durée de la phase 2, mais la durée totale du potentiel d'action n'est pas modifiée.

- Le glucagon augmente la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire.

- Le glucagon n'augmente pas l'automaticité ventriculaire ni la fréquence des extrasystoles ventriculaires après ligature coronaire.

Les effets inotrope et chronotrope de la drogue expliquent l'intérêt qu'on lui a porté dans le traitement du choc cardiogénique et de l'insuffisance cardiaque.

- Après infarctus expérimental chez le chien par ligature d'une artère coronaire, l'administration de glucagon entraîne un accroissement de la vitesse de raccourcissement systolique des fibres de la zone non ischémiée du ventricule gauche, une augmentation du débit cardiaque, du dp/dt, du travail ventriculaire gauche, une diminution de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, une augmentation de la fréquence cardiaque, enfin une augmentation de la tension artérielle systolique et une diminution des résistances vasculaires périphériques (417).

- Cliniquement, l'administration de 5 mg de glucagon à un sujet sain (400) détermine un accroissement modéré de l'index cardiaque, du temps d'éjection systolique, sans modification notable de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, une augmentation de la consommation d'oxygène par le myocarde sans variation de la différence artério-veineuse en oxygène.

Cet accroissement de la MVO_2, de l'ordre de 35 %, est proportionnel à celui du flux coronaire.

PARMLEY (401) note également un accroissement du dp/dt de 72 % et de la force contractile de 59 %.

- Chez le coronarien ou chez le sujet atteint d'infarctus du myocarde avec état de choc (187), le glucagon ne modifie pas ou diminue peu le flux myocardique, diminue l'index cardiaque et le travail ventriculaire gauche.

- Chez le cardiaque déjà digitalé, le glucagon entraîne une amélioration cliniquement notable, favorisant la diurèse aqueuse et électrolytique (ELRICK, 1958) et la correction de l'hyponatrémie (59).

Effets annexes

Ils sont mineurs :

- nausées, vomissements ; inhibition de la motilité gastro-intestinale ;

- stimulation de la sécrétion médullo-surrénalienne (59), notamment en cas de phéochromocytome;

- hypokaliémie parallèle à l'hyperglycémie (537).

Doses - Durée

- La dose minima active est de 0,1 mµg/kg. Chez le chien, la dose moyenne est de 5 mµg/kg. Chez l'homme, les doses utilisées sont de 3 à 5 mg/ 24 heures (537).

- L'action débute en 1 à 3 minutes, est optima en 5 à 7 minutes et dure 18 à 20 minutes.

La propriété inotrope du glucagon et, plus accessoirement, sa propriété chronotrope, sans augmentation de l'automaticité ventriculaire et donc sans risque d'arythmies, font de cette drogue un adjuvant utile dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de l'état de choc.

LA DOPAMINE

Dans la chaîne métabolique qui aboutit à la synthèse de la noradrénaline dans le tissu nerveux sympathique, la dopamine se situe immédiatement avant la noradrénaline. La tyrosine donne, en effet, par une hydroxylation en méta, la Dopa qui, par décarboxylation, se transforme en dopamine. Celle-ci ne diffère de la noradrénaline que par l'absence d'un groupe hydroxyl en bêta. La dopamine bêta-hydroxylase existe dans la médullo-surrénale (LEVIN, LEVEN-

BERG, KAUFMAN, 1960) et le tissu nerveux sympathique. La synthèse de la noradrénaline à partir de la dopamine a été démontrée par les techniques isotopiques (DEMIS, BLASCHKO, WELCH, 1956 ; KIRSCHNER et GOODALL, 1956). La dopamine constituerait un meilleur substrat que la noradrénaline et l'adrénaline pour la mono-amine-oxydase. Comme pour sa propriété chez l'hypertendu d'augmenter la pression artérielle systolique avec peu ou pas d'effets sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque, l'intérêt qu'on lui porte actuellement s'explique par ses effets hémodynamiques au cours de l'état de choc.

Effets hémodynamiques

Administrée à un sujet normal (249), la dopamine apparaît comme une substance inotrope, déterminant une augmentation du débit cardiaque qui peut atteindre 60 % du volume systolique, tandis que les RVST sont normales ou abaissées et que la fréquence cardiaque ne se modifie guère. Elle diffère donc de la noradrénaline et de l'adrénaline essentiellement par son action périphérique, marquée en plus de ses effets sur la vascularisation rénale par un accroissement du flux splanchnique et du flux fémoral.

Les études expérimentales ont confirmé ces données :

- Sur la fonction cardiaque :

Expérimentalement chez le chien, HOLMES et coll. (250) observent que la dopamine à la dose de 0,5 à 1 mg augmente la force de contraction de 86 %, la fréquence cardiaque de 18 % et le débit cardiaque de 32 %. On note également une baisse de la pression auriculaire droite et gauche (de 4 à 60 %).

Comparativement, le levartérénol à la dose de 1 à 5 µg augmente la force ventriculaire de 12 à 157 %, le débit cardiaque de 6 à 170 %, la pression artérielle de 4 à 40 % ; une baisse des pressions auriculaires droite et gauche de 6 à 49 % est également notée. L'effet du levartérénol est plus bref

que celui de la dopamine et l'on observe après levartérénol un phénomène dit de rebond qui se traduit par une diminution du débit cardiaque qui n'est pas observée avec la dopamine.

GOLDBERG (185), sur le chien vagotomisé, note un accroissement de la contractilité myocardique sans augmentation de fréquence cardiaque, à la dose de 4 à 16 µg/kg. A des doses supérieures, apparaît une tachycardie. Chez le chien anesthésié, l'administration intra-veineuse de dopamine augmente le flux coronaire, mais ceci apparaît secondaire à l'effet cardiaque de la drogue et non pas à une action directe vaso-dilatatrice.

- Sur les vaisseaux périphériques :

Mc NAY (342) observe, chez le chien, que l'administration de dopamine après alpha-blocage par la phénoxybenzamine détermine une chute de pression artérielle plus marquée que si la phénoxybenzamine avait été administrée isolément. Il interprète cette hypotension artérielle comme ne pouvant être due qu'à une baisse des RVST, puisque la dopamine augmente le débit cardiaque.

ALLWOOD et GINSBURG (7), étudiant les effets de la dopamine sur les vaisseaux périphériques par pléthysmographie, chez le sujet normal, observent, à la dose de 1 µg/mn, une augmentation du flux sanguin antébrachial de l'ordre de 25 %. Après phénoxybenzamine, l'accroissement du flux sanguin est encore plus important. L'administration intra-artérielle détermine, au contraire, une diminution du flux sangion et une augmentation de la SvO_2. Ces effets sont ceux d'une activité adrénergique : en intra-artérielle, la dopamine a surtout un effet alpha et détermine une vaso-constriction. Si on bloque cet effet alpha par la phénoxybenzamine ou si on injecte la dopamine dans le territoire veineux qui est beaucoup moins riche en récepteurs alpha, l'effet bêta prédomine et il en résulte une vaso-dilatation. On ne sait si la dopamine agit par elle-même ou après formation de

noradrénaline dont elle est le précurseur.

GOLDBERG observe, après administration intraveineuse de dopamine, une vaso-dilatation au niveau d'un segment de membre chez le chien. Cette vaso-dilatation est supprimée après énervation. Il évoque un mécanisme neurogène à type de blocage ganglionnaire et libération de substances vaso-dilatatrices à partir des terminaisons nerveuses sympathiques (185).

La dopamine apparaît en tout cas, en tant que substance adrénergique, comme située entre la noradrénaline et l'adrénaline. Cet effet adrénergique modéré apparaît aussi bien sur la circulation splanchnique et sur la circulation rénale.

- Sur la circulation splanchnique :

Mc NAY et GOLDBERG observent, après administration de dopamine, un accroissement du flux splanchnique et du flux intestinal (342). La dopamine détermine, en effet, une vaso-dilatation splanchnique, non bloquée par les bêta-bloquants et qui paraît donc due à un effet direct. Cependant, administrée à de fortes doses, la drogue détermine non pas une vaso-dilatation, mais une vaso-constriction transitoire suivie d'une vaso-dilatation. Après alpha-bloquant, la vaso-constriction est éliminée et la vaso-dilatation accrue.

- Sur la circulation rénale :

GOLDBERG observe, chez le chien normal (342), après administration de dopamine, une baisse des résistances vasculaires rénales de 28 %, tandis que l'adrénaline détermine un accroissement des résistances vasculaires rénales de 18 %. Après phentolamine, la vaso-constriction rénale déterminée par l'adrénaline est inversée et l'on note une décroissance des résistances vasculaires rénales de 23 %. L'administration de dopamine avant phénoxybenzamine détermine une augmentation du flux sanguin rénal et

une diminution des résistances vasculaires rénales. Ces faits suggèrent donc un effet bêta-stimulant de la dopamine sur les vaisseaux rénaux. Cependant, cet effet adrénergique est discuté :

La vaso-dilatation rénale produite par la dopamine n'est pas, en effet, bloquée par les bêta-bloquants, ni par l'atropine, ni les antihistamines, ni par un prétraitement par IMAO, réserpine ou agent libérant de l'histamine (185). Elle est atténuée par administration d'un neuroleptique, tel que l'halopéridol. Ceci plaiderait pour un effet direct de la drogue sur les vaisseaux rénaux, si ce n'est que la dopamine à fortes doses peut déterminer non plus une vaso-dilatation, mais une vaso-constriction rénale, inversée en vaso-dilatation après un prétraitement par alpha-bloquants.

Les effets de cette vaso-dilatation sur la fonction rénale sont en tout cas manifestes :

Chez le chien (185), l'administration intraveineuse de dopamine à 6 µg/kg/mn détermine une augmentation de l'excrétion sodée. Injectée directement et unilatéralement dans une artère rénale, à la dose de 0,6 µg/kg/mn, l'excrétion sodée est plus importante du côté perfusé que dans le rein controlatéral. Les expériences de microponction ont montré que ces effets étaient liés à l'action vaso-dilatatrice de la drogue.

Chez l'homme (185), à la dose de 2,6 à 7,1 µg/kg/mn, la dopamine détermine une augmentation de la clearance de l'inuline de 25 %, de la clearance du PAH de 50 %, de l'excrétion de Na de 300 %, sans grande variation de la diurèse ni de l'excrétion potassique. Comparativement, adrénaline, noradrénaline et aramine déterminent une vaso-constriction rénale et une réduction du flux sanguin rénal par effet alpha-prédominant.

Chez le sujet en insuffisance cardiaque congestive, GOLDBERG (192), après une surcharge aqueuse,

la dopamine à la dose de 30 mg détermine une augmentation de l'excrétion sodée de 0,8 mEq/mn à 26 mEq/mn. L'excrétion potassique augmente de 18 mEq/mn à 84 mEq/mn. A ces doses, la tension artérielle se maintient à 118/78 et la fréquence cardiaque passe à 116/mn. La diurèse est accrue de 300 %. L'effet de la drogue peut s'expliquer par un accroissement du flux plasmatique rénal et de la filtration glomérulaire, sans inhibition des effets d'un hyperaldostéronisme secondaire, compte tenu de la balance Na/K urinaire.

Mac DONALD (343) observe, après dopamine intraveineuse, chez le sujet normal, une augmentation de la filtration glomérulaire de 100 ml/mn à 130 ml/mn, du flux plasmatique rénal de 475 à 800 ml/mn, du U_{Na} V de 200 à 600 mEq/mn, du U_K V de 75 à 80 mEq/mn ; chez le sujet en insuffisance cardiaque congestive, une augmentation de la filtration glomérulaire de 60 à 80 ml/mn, du flux plasmatique rénal de 200 à 300 ml/mn, de l'U_{Na} V de 75 à 400 uEq/mn, de l'U_K V de 70 à 105 uEq/mn.

Aux mêmes doses, alors que la tension artérielle varie plus que la fréquence cardiaque augmente, l'index cardiaque passe de 3 l à 4,4 l/mn et la fraction rénale du débit cardiaque augmente de 2 %, passant de 17 à 19 %.

Comparativement, adrénaline et noradrénaline réduisent le flux plasmatique rénal et le U_{Na} V à des doses qui élèvent la tension artérielle. L'aramine détermine parfois un accroissement modéré de U_{Na} V sans variation significative du flux plasmatique et de la filtration glomérulaire. L'accroissement modéré de l'U_{Na} K pourrait être dû à une augmentation de la pression de perfusion rénale.

Isuprel et méphentémine augmentent parfois le flux plasmatique rénal, la filtration glomérulaire et le U_{Na} V, chez le sujet normal. Mais chez l'insuffisant cardiaque, on n'a jamais observé d'augmentation de U_{Na} V. SONNENBLIC, DODGE et MURDAUGH, comparant

isuprel et dopamine, observent un accroissement de 37 % avec l'isuprel et de 365 % avec la dopamine. Enfin, sous isuprel, la fraction rénale du débit cardiaque baisse.

Au cours du choc :

- CARVALHO, VYDEN, BERNSTEIN, GOLD et CORDAY, étudiant les effets de la dopamine dans le choc expérimental, chez le chien (67), observent, dans le cas du choc cardiogénique par ligature d'une branche coronaire ou par injection de microsphères dans l'artère coronaire, une augmentation de la fréquence cardiaque de 174 à 205/mn, de la pression artérielle moyenne de 53 à 81 mm Hg, du débit cardiaque moyen de 0,69 à 1,4 l/mn, sans variation des résistances périphériques, du volume systolique de 39 à 59 ml/mn, du dp/dt V.G. de 903 à 2.269 mm Hg/sec., du travail cardiaque de 0,54 à 1,34 kg/mn/m2, du flux coronaire moyen de 8,3 à 23 ml/mn, avec baisse des résistances roronaires de 5,6 à 4,2 dynes 10^{-5} sec. cm^{-5} du flux artériel rénal de 63 à 92 ml/mn, sans variation des résistances rénales, du flux artériel mésentérique supérieur moyen de 106 à 173 ml/mn, avec des résistances mésentériques de 26 %.

- Mc CANNEL, Mc NAY, MEYER, GOLDBERG, étudiant les effets de la dopamine à la dose de 1 à 10 µg/kg/mn chez 16 malades en état de choc de diverses étiologies, dont 4 chocs cardiogéniques, observent une augmentation du débit cardiaque et surtout une nette amélioration de la diurèse. Cet effet sur la diurèse est encore accru par l'association d'une perfusion de mannitol, d'une expansion volumique, ou encore l'administration de phénoxybenzamine.

- TALLEY, GOLDBERG, JOHNSON et Mc NAY (503), comparant les effets de la dopamine, à la dose de 1 à 18 µg/kg/mn, et de l'isuprel, à la dose de 0,01 à 0,16 µg/kg/mn, dans 22 cas de chocs, observent que la réponse aux deux drogues dépend en fait des conditions hémodynamiques du malade ; l'isuprel étant parfois plus bénéfique que la dopamine, celle-ci

étant ailleurs plus efficace sur la diurèse que celle-là, ou enfin ces deux drogues ayant parfois des effets analogues ou synergiques.

La différence essentielle entre dopamine et isuprel apparaît en tout cas au niveau des résistances périphériques. Chez les malades où la dopamine est supérieure à l'isuprel, les résistances périphériques sont beaucoup plus basses après isuprel qu'après dopamine. Comme le débit cardiaque est maintenu au même niveau par les deux amines, la tension artérielle est plus basse sous isuprel que sous dopamine. La baisse des résistances périphériques s'avère parfois plus utile, permettant une réduction de la pression veineuse centrale. Ailleurs, l'association d'un remplissage vasculaire et d'isuprel permet d'augmenter le débit cardiaque et d'améliorer les conditions cliniques. Dans certains cas, l'intérêt de la dopamine tient, non pas tant à son effet sur les résistances périphériques qu'à son action vaso-dilatatrice sur les vaisseaux rénaux, permettant d'augmenter la pression de perfusion rénale et de déclencher la diurèse.

L'isuprel apparaît comme un vaso-dilatateur au niveau du lit vasculaire, musculaire squelettique et mésentérique. Il détermine également une vaso-dilatation rénale, mais pas d'augmentation du flux sanguin rénal. La dopamine est surtout un vaso-dilatateur rénal et mésentérique, peut-être par un effet direct, et un vaso-constricteur musculaire squelettique par un effet alpha-adrénergique. Les résistances périphériques peuvent être diminuées à des doses faibles, augmentées à des doses fortes. L'association Isuprel - Dopamine s'avère parfois plus bénéfique encore, du fait d'une potentiation sur l'effet inotrope myocardique ; limitant le danger d'une vaso-constriction excessive par la dopamine ou d'une vaso-dilatation excessive par isuprel.

La phénoxybenzamine (alpha-bloquant), déterminant une vaso-dilatation rénale en particulier, permet, associée à la dopamine, d'empêcher tout effet

alpha de cette drogue et de favoriser les conditions hémodynamiques d'une diurèse.

Il faut enfin insister sur la grande variabilité des conditions hémodynamiques du malade en état de choc, en particulier cardiogénique. Bien souvent, les résistances périphériques sont effondrées. Le dénominateur commun reste alors un remplissage vasculaire sous le contrôle de la pression veineuse centrale ou de la pression artérielle périphérique. En l'absence d'effet favorable, il faut jouer sur l'effet des drogues : dopamine, isuprel, noradrénaline ou métaraminol.

- GOODALL et ALTON (186) ont utilisé la dopamine dans les états de déplétion en catécholamines souvent observés dans les brûlures étendues. Utilisant la dopamine C^{14}, ils ont observé un accroissement de la synthèse de la noradrénaline à partir de la dopamine et de son utilisation. Ils concluent à l'intérêt de la dopamine dans les états de déplétion en catécholamines endogènes chez les brûlés. Ce travail très intéressant montre tout l'intérêt de la dopamine : en tant que drogue adrénergique, en tant que précurseur de substances adrénergiques plus puissantes encore.

Effets annexes

- Certains sont mineurs : nausées, vomissements.

- D'autres, tels que la survenue d'une crise angineuse, mettent en évidence l'accroissement des besoins énergétiques myocardiques que détermine la drogue.

- Mais le risque majeur est la survenue d'arythmie ventriculaire, extrasystolie ventriculaire ou tachycardie ventriculaire, de la même façon qu'avec l'isuprel.

LES ASSISTANCES CIRCULATOIRES

Si le massage cardiaque externe constitue la méthode d'assistance circulatoire la plus élémentaire, directement applicable au lit du malade en cas d'arrêt cardio-circulatoire, les assistances circulatoires se proposent de pallier transitoirement à la défaillance mécanique de la pompe cardiaque et aux conséquences métaboliques qui en découlent en réduisant le travail du coeur et en augmentant le flux sanguin coronaire.

Certaines techniques, telles que la mise en place d'un ventricule auxiliaire en série (KANTROWITZ) ou en parallèle (de BAKAY), requièrent la thoracotomie. D'autres sont directement réalisables au lit du malade par canulation vasculaire ; ce sont elles qui ont donné les résultats les plus encourageants et tendent actuellement à être généralisées.

Nous nous limiterons à l'exposé de leurs principes (415 - 284 - 481 - 196 - 52 - 492 - 458 - 482 - 15).

La contrepulsation artérielle se propose de diminuer le travail de pression du coeur en réduisant la pression artérielle systolique, et d'accroître le flux sanguin coronaire diastolique en assurant une pulsion diastolique synchronisée du sang dans l'aorte. Ce faisant, on diminue la consommation d'oxygène du myocarde et l'on accroît le débit cardiaque en fonction de la pression de remplissage du ventricule gauche.

Cette contrepulsation a été réalisée d'abord à l'aide d'un ballon introduit dans l'aorte et rempli d'hélium : le ballon est dégonflé pendant la systole, réduisant ainsi la pression systolique aortique, gonflé pendant la diastole, accroissant ainsi la pression aortique diastolique. KANTROWITZ a pu ainsi présenter, sur 15 malades en choc cardiogénique chez lesquels cette technique était appliquée, 12 succès.

La contrepulsion par dérivation veino-artérielle partielle avec oxygénation paraît la technique la plus souhaitable : le sang est pulsé dans l'aorte pendant la diastole, après avoir été réchauffé et oxygéné. Le débit dépend de l'importance du retour veineux, permettant ainsi un contrôle rigoureux de la volémie.

Cette technique permet de réduire le travail du ventricule droit, avec baisse de la pression télédiastolique ventriculaire droite. Au niveau du ventricule gauche, on a noté un accroissement du débit cardiaque (KOLF), mais surtout la diminution de la pression aortique systolique réduit le travail du coeur et la consommation d'oxygène par le myocarde ; l'accroissement de la pression artérielle diastolique augmente le flux sanguin coronaire et favoriserait le développement d'une circulation collatérale.

Nous rapprocherons de ces techniques d'assistance circulatoire, la stimulation couplée (195 - 428). Elle consiste à stimuler artificiellement le coeur par deux stimuli courts. Le premier stimule le myocarde et entraîne une contraction mécanique. Le deuxième tombe en période réfractaire, la prolonge et réduit le rythme ventriculaire. La durée entre les deux stimuli est habituellement de 300 msec. Le premier stimulus peut être le rythme spontané du sujet. L'intérêt est que chaque contraction mécanique met en évidence le phénomène de la potentiation post-extrasystolique. Cette technique est appliquée dans les cas de tachycardie supra-ventriculaire ou

ventriculaire irréductible, ce qui permet de réduire la fréquence ventriculaire et d'accroître la force de contraction myocardique et le débit cardiaque. La consommation d'oxygène par le myocarde est accrue, même quand le débit cardiaque n'est pas amélioré, du fait de l'accroissement de la vitesse de contraction, ce qui constitue parfois un effet néfaste.

Les techniques d'assistance circulatoire constituent actuellement la dernière possibilité qui reste offerte à un sujet en état de choc cardiogénique. Malgré les nombreux aléas qui lui sont attachés, les premiers résultats expérimentaux méritent d'être poursuivis.

D E U X I È M E P A R T I E

QUINZE CAS D'INFARCTUS DU MYOCARDE

AVEC ÉTAT DE CHOC

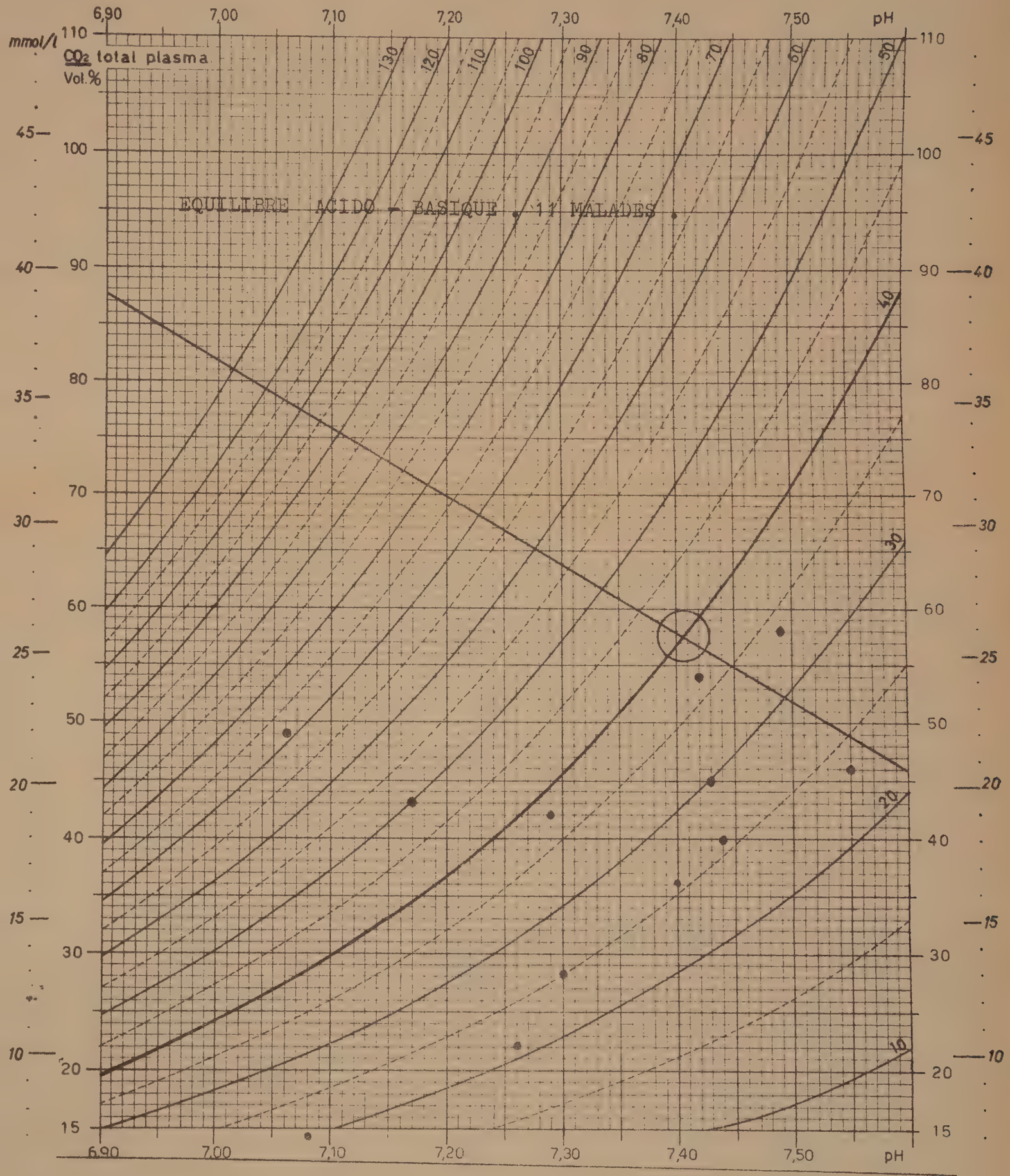
HÔPITAL CANTONAL UNIVERSITAIRE - LAUSANNE
Service de médecine

CENTRE DE RÉANIMATION

NOM ET PRÉNOM _____

ANNÉE DE NAISSANCE _____

DATE *SÉJOUR*



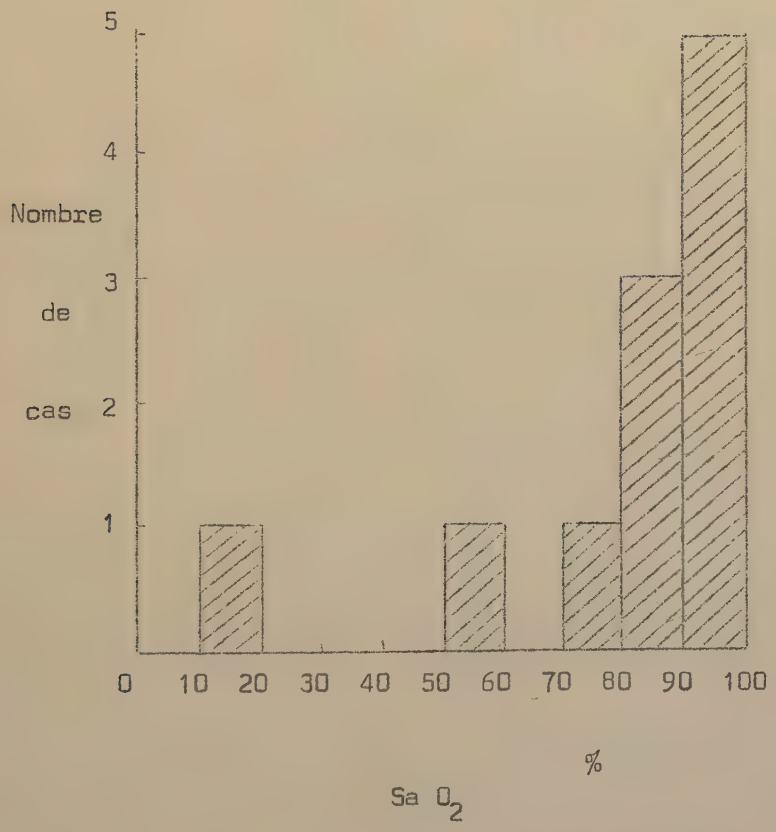

5
4
Nombre
3
de
cas
2
1
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
%
Sa O_2

TABLEAU I

RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR LA GAZOMETRIE ARTERIELLE (11 MALADES)

OBS. N°	SaO_2	pH	pCO_2	CO_2T.	B.E.	Interprétation
1	73 %	7,29	38,5	19,1	- 8,5	Hypoxémie - Acidose métabolique
2	56 %	7,17	50	19,5		Hypoxémie - Acidose mixte
3	98 %	7,30	25	12,6	- 12,6	Acidose métabolique
4	98 %	7,43	30	19,9		Alcalose respiratoire compensant une acidose métabolique
7	83 %	7,40	25,5	16,1	- 7,5	Alcalose respiratoire compensant une acidose métabolique
8	93 %	7,08	20	6,6	- 23	Acidose métabolique
10	20 %	7,06	72	21,9	- 10,3	Hypoxémie - Acidose mixte
11	85 %	7,44	26	18	- 4,7	Hypoxémie - Alcalose respiratoire compensant une acidose métabolique
12	95 %	7,55	23,5	20,7	- 0,7	Alcalose respiratoire
14	84 %	7,42	37	24,4	0	Hypoxémie
15	93 %	7,48	34	25,9	+ 2,3	Alcalose respiratoire

pCO_2 en mm Hg - CO_2T en mEq/l. - Base Excess en mEq/l.

TABLEAU II

DONNÉES BIOLOGIQUES (9 MALADES)

Obs. N°	T°	G.O.T.	G.P.T.	L.D.H.	Ac. lact.	Ac. pyruv.	Excess-lactate
1	36,2	44	23	1.000	2,55 2,25 1,64	0,17 0,16 0,124	0,725 0,561 0,329
2	36	10	5	60	7	0,254	4,324
3	36	47	30		6,2	0,344	2,58
5	37				2,41	0,106	1,294
7	36,7	22	7	182	3,36 8,69	0,173 0,354	1,543 4,967
8	36,5	210	54	455	10,38 11,8 14,3	0,440 0,430 0,206	5,75 7,27 12,13
10	36,5	160	150		8,98 12,5	0,117 0,282	7,743 11,485
11	36,8	3.050	2.200	2.150	0,97 1,28 0,91	0,086 0,064 0,056	0,058 0,569 0,313
12	36,5	100	75	675	1,78	0,099	0,732

Transaminases glutamo-oxalo-acétiques : N^{le} : 40 UI.
Transaminases glutamo-pyruviques : N^{le} : 40 UI.
Lactic déshydrogénases : N^{le} : 250 UI.

Acide lactique en mEq/l.
Acide pyruvique en mEq/l.
Excess Lactate en mEq/l.

TABLEAU III

EQUILIBRE HYDRO-ELECTROLYTIQUE

Obs. N°	Protides	Glycémie	Na	K	Cl	Urée s.	Commentaires
1	62	3,55	134	5,2	93	0,62	Hyperglycémie diabétique - Hyperkaliémie
2		2,38	140	3,3	103	0,59	Hypokaliémie
3		1,77	153	5	107	0,71	Hypertonie plasmatique de déshydratation
4		1,08	125	4,3	95	0,78	Hypochloronatrémie de dilution - Hyperkaliémie
5	67	5,80	137	4,7	101	0,56	Hyperglycémie diabétique
6		1,65	139	5	109	0,34	Hyperkaliémie
7	69	1,79	138	5,4	110	4,9	Hyperkaliémie - Insuf. rénale aiguë
8		2,95	120	4,3	94	0,33	Hypochloronatrémie de dilution
9		2,20	130	6,1	101	0,54	Hyperkaliémie
10		2,32	145	4	103	0,31	Hypernatrémie de déshydratation
11		1,44	126	5,6	102	0,96	Hypochloronatrémie - Hyperkaliémie
12		1,24	147	4,6	105	0,58	Hypernatrémie
13		1,40	139	4,1	101	0,20	Normal
14		1,45	132	3,7	101	0,40	Hypokaliémie
15		1,32	143	4,4	106	0,42	Normal

Protidémie en g/l.
Glycémie en g/l.
Natrémie, kaliémie, chlorémie en mEq/l.
Urée sanguine en g/l.

TABLEAU IV

DONNEES HEMODYNAMIQUES

Obs. N°	Siège de l'I.M.	Rythme	T.A.	Pouls	S.-cut.	Consc.	PVC	Diurèse
1	Antéro-septal	Sinusal BBG	80	124	++++	Nle	23	0
2	Postéro-latéral G	Sinusal	65	104	++	Nle	7	0
3	Septal	Sinusal BBG	85	96	+++	Nle	28	0
4	Antéro-latéral G	Brad. sinusale	0	60	+++	Coma I	8	+
5	Postérieur	Sinusal	50	100	++++	Coma II		0
6	Postérieur	Brad. sinusale	90	52	++	Nle	11,5	+
7	Ant. + post. septal	Brad. sinusale BBG	105	60	++	Nle	22	0
8	Antéro-septal et postérieur	BAV - BBG	0	65	++++	Nle	25	0
9	Postéro-latér. G.	Sinusal BBD+BBG	95	126	+++	Nle	13,4	0
10	Postéro-septal	BAV - BBD + BBG	70	0	++	Nle		0
11	Endocardique	Sinusal	120	100	+++	Nle	20	0
12	Postérieur	Brady. sinusale	90	54	++++	Nle	14	+
13	Postérieur	BAV 3/1	125	60	+	Nle	13	+
14	Postérieur	Brady. sinusale Bigéminisme	96	60	+++	Nle	27	+
15	Postérieur	Brady. sinusale	95	60	+++	Nle	17	+

MATERIEL

Quinze observations d'état de choc au cours d'infarctus myocardique récent sont présentées. Elles correspondent aux malades hospitalisés au Centre de Réanimation de l'Hôpital Cantonal Universitaire de Lausanne (Professeur Cl. PERRET), pendant les années 1966, 1967 et 1968.

Les critères de choc retenus ont été : une hypotension artérielle à 8 cm de Hg, une tachycardie ou une bradycardie, une oligo-anurie et des signes périphériques tels que : sueur, pâleur, cyanose, refroidissement des extrémités, marbrures, troubles de la conscience. Nous avons cependant retenu deux malades, dont la tension artérielle systolique au brassard était à 12 cm de Hg, mais qui étaient incontestablement en état de choc, compte tenu des signes périphériques (Obs. 11 et 13).

Les critères diagnostiques de l'infarctus myocardique ont été : un syndrome douloureux thoracique de type angineux, des anomalies électrocardiographiques, une élévation des GOT, GPT et des LDH, et éventuellement les données nécropsiques.

METHODES

Les malades ont été suivis au Centre de Réanimation, avec, dès l'admission :

- monitoring,

- mise en place d'un cathéter antébrachial pour la prise de la pression veineuse centrale,
- la mesure de la pression artérielle a été faite au brassard.

L'évolution hémodynamique a été suivie sur la pression artérielle, le pouls, la pression veineuse centrale et la diurèse horaire.

L'exploration biologique a comporté :

- une gazométrie artérielle chez 11 malades avec mesure de la SaO_2, du pH, de la pCO_2, du CO_2 T et du Base-excess ;

- un ionogramme sanguin avec mesure de la natrémie, de la kaliémie, de la chlorémie et éventuellement de la calcémie ;

- une glycémie, un dosage de l'urée sanguine, une protidémie ;

- un ionogramme urinaire avec dosage de la natriurie, de la kaliurie, de la chlorurie et de l'urée urinaire ;

- évolution du taux de prothrombine sous anticoagulants ;

- détermination des taux de GOT, GPT, LDH ;

- chez neuf malades, mesure de la lactacidémie, de la pyruvicémie, et détermination de l'excess lactate, et leur évolution dans le temps.

Le calcul de l'excess lactate a été fait selon la formule :

$$XL = (Ln - Lo) - ((Pn - Po)(Lo/Po))$$

Ln : Taux d'acide lactique du malade
Pn : Taux d'acide pyruvique du malade
Lo : Taux d'acide lactique normal = 0,996 mEq/l
Po : Taux d'acide pyruvique normal = 0,0946 mEq/l.

RESULTATS

AGE

L'âge des malades se situe entre 46 et 86 ans, avec une moyenne de 65 ans.

SEXE

Le sexe est à prédominance masculine : 11 cas contre 4 cas.

EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

L'équilibre acido-basique de 11 malades est résumé dans le tableau I. Il va de l'alcalose respiratoire à l'acidose mixte.

= Un malade a un équilibre acido-basique pratiquement normal (Obs. 14). Il n'est cependant pas exclu que cet équilibre acido-basique apparemment normal soit le reflet d'une compensation parfaite par une alcalose respiratoire d'une acidose métabolique modérée, compte tenu, d'une part que le malade était en état de choc à l'arrivée, comme en témoignent les signes cliniques et l'élévation des transaminases et des LDH, et d'autre part qu'il présentait un oedème pulmonaire qui s'extériorisera secondairement.

= Deux malades sont en alcalose respiratoire pure (Obs. 12 et 15). Ces deux malades sont également en bradycardie sinusale.

= Trois malades se situent entre l'alcalose respiratoire et l'acidose métabolique (Obs. 4, 7 et 11). Il est difficile de dire si c'est l'acidose métabolique ou l'alcalose respiratoire qui a été le premier déterminant. Les conditions hémodynamiques

du malade, l'évolution ultérieure de l'équilibre acido-basique, la détermination de la lactacidémie lorsqu'elle a été faite, permettent cependant de dire que :

- dans deux cas (Obs. 4 et 11), il s'agit d'une alcalose respiratoire compensant une acidose métabolique modérée. L'évolution ultérieure se fera vers une alcalose respiratoire.

- dans un cas (Obs. 7), il semble s'agir d'une acidose métabolique initiale, compte tenu des taux d'excess lactate, partiellement et temporairement compensée par une alcalose respiratoire. L'évolution se fera ultérieurement vers une acidose métabolique pure, à composante lactique, secondaire à deux arrêts cardiaques successifs.

= Dans trois cas, il s'agit d'une acidose métabolique pure (Obs. 1, 3 et 8). Dans les trois cas, il s'agit d'état de choc grave avec hypoxie tissulaire intense, comme en témoignent soit les conditions hémodynamiques, soit les taux d'excess lactate à l'arrivée (0,725 - 2,58 - 5,75 mEq/l.).

- Dans l'observation 1, la correction de cette acidose métabolique pure par le Tham, associée à la restauration de conditions hémodynamiques, permettra un rétablissement de l'équilibre acido-basique et l'évolution ultérieure se fait vers une alcalose respiratoire d'hyperventilation.

- Dans les observations 3 et 8, la survenue d'arrêts cardiaques successifs empêche toute restauration d'une hémodynamique satisfaisante et l'évolution se fait vers une acidose métabolique lactique de plus en plus grave, avec des taux d'excess lactate qui atteignent 12,13 mEq/l.

= Enfin, deux malades présentent une acidose mixte, respiratoire et métaboliques (Obs. 2 et 10).

- Dans l'observation 2, la composante respiratoire est modérée ; elle s'associe à une hypoxémie. L'absence de tout facteur respiratoire associé rend l'administration de morphine essentielle dans son

déterminisme. C'est elle qui conditionnera l'évolution clinique du malade qui se fait vers un arrêt respiratoire, puis cardiaque irréversible, malgré l'intubation, la ventilation assistée et l'apport de tampons. Cependant, la composante métabolique avec un excess lactate à 4,324 mEq/l. à l'arrivée met en évidence l'importance de l'anoxie tissulaire associée.

- Dans l'observation 10, il existe, certes, une bronchopathie emphysémateuse associée, responsable d'une hypoxémie à 20 % et d'une hypercapnie à 72 mm Hg ; ceoendant, là encore, l'acidose respiratoire paraît avoir été favorisée par l'administration de morphine. La persistance de conditions hémodynamiques très défavorables au départ (XL à 7,743 mEq/l.) rend compte de l'importance de la composante métabolique. L'apport de Tham permettra secondairement le passage en acidose respiratoire.

Ces deux observations rendent compte de l'aggravation d'une acidose respiratoire par un dépresseur respiratoire tel que la morphine, et de la nécessité d'en proscrire formellement son administration chez un malade en état de choc cardiogénique, chez lequel on n'est pas assuré que la fonction ventilatoire soit parfaite.

L'équilibre acido-basique au cours de l'infarctus du myocarde avec état de choc paraît ainsi conditionné par deux facteurs :

- un facteur hémodynamique : L'état de choc entraîne une hypoxie tissulaire et le développement d'une acidose lactique responsable d'une acidose métabolique. L'absence de restauration d'une hémodynamique satisfaisante conditionne l'aggravation de l'acidose métabolique. La correction de l'acidose métabolique par apport de tampons ne constitue qu'une solution temporaire. Seule la restauration d'une hémodynamique correcte permet une diminution de l'hypoxie tissulaire et donc de l'acidose. Le wash-out de l'acide lactique en constitue un reflet indirect.

- un facteur respiratoire. La compensation

de l'acidose métabolique se fait par une hyperventilation qui permet, soit le maintien d'un pH dans les limites de la normale, soit le passage en alcalose respiratoire. Tout facteur empêchant cette compensation respiratoire, soit du fait d'une bronchopathie associée, soit du fait de l'administration d'un dépresseur respiratoire, sera responsable de l'évolution vers l'acidose métabolique ou l'acidose mixte.

FONCTION PULMONAIRE

La fonction pulmonaire ne peut être étudiée ici que sur les valeurs de la SaO_2, qui a été déterminée chez 11 malades (Tableau I). L'hypoxémie est très fréquente. Elle est en général modérée : sur les 11 malades, 9 ont une SaO_2 entre 80 et 98 %. Elle est due à l'oedème pulmonaire secondaire à une insuffisance ventriculaire gauche au cours de l'infarctus myocardique, et les hypoxémies entre 70 et 90 % (Obs. 1, 7, 11 et 14) sont toutes associées à une insuffisance ventriculaire gauche attestée cliniquement par l'auscultation, par un oedème pulmonaire extériorisé (Obs. 14) ou par l'élévation de la pression veineuse centrale. Chez deux malades (Obs. 2 et 10), l'hypoxémie basse à 56 % et à 20 % est due à un facteur respiratoire associé : bronchopathie, administration d'un dépresseur respiratoire. Cette hypoxémie est en général régressive, soit que l'oedème pulmonaire entraîne secondairement une alcalose respiratoire d'hyperventilation, soit que l'administration d'oxygène ou la ventilation assistée au masque permette la correction.

CONDITIONS HÉMODYNAMIQUES (Tableau IV)

Trois groupes de malades peuvent être individualisés :

- Ceux où l'association d'une bradycardie et d'une hypotension les rapproche d'une réaction de type vaso-vagale ;

- Ceux qui présentent les signes incontestables d'une insuffisance cardiaque congestive gauche ou globale ;

- Ceux, enfin, où l'on ne peut qu'évoquer une vaso-constriction adréno-sympathique.

Dans deux cas (Obs. 12 et 14), on peut évoquer une réaction vaso-vagale, devant : le siège postérieur de l'infarctus, l'association d'une bradycardie sinusale et d'une hypotension, un état de choc modéré et régressif sous Isuprel, surtout la survenue de lipothymies régressives par la position de décubitus ou l'accélération du rythme de l'Isuprel. Mais ceci ne peut être affirmé, l'atropine n'ayant pas entraîné une accélération du rythme cardiaque chez l'un (Obs. 12), n'ayant pas été administrée chez l'autre (Obs. 14).

Neuf malades présentaient les signes d'une insuffisance cardiaque congestive.

- Dans 7 cas (Obs. 1, 3, 7, 8, 9, 14 et 15), il s'agit d'une insuffisance ventriculaire gauche dont on retrouve les signes cliniques : dyspnée d'effort ou de décubitus, tachycardie, bruit de galop, râles de stase aux deux bases pulmonaires, oedème pulmonaire subaigu ou aigu (Obs. 14), avec hypoxémie. La pression veineuse centrale est alors toujours élevée entre 17 et 27 cm H_2O (moyenne : 23 cm H_2O). Sur ces 7 malades, 5 auront une évolution mortelle et, dans les cinq cas, l'insuffisance ventriculaire gauche a été irréversible avec maintien d'une pression veineuse centrale élevée entre 20 et 28,5 cm H_2O (moyenne : 24 cm H_2O), malgré un traitement par Cédilanide (de 0,40 à 1,20 mg) associé à l'Isuprel dans trois cas, par Isuprel seul dans deux cas. Elle paraît avoir été la cause majeure de conditions hémodynamiques défavorables dans deux cas (Obs. 1 et 9). Elle était préexistante à l'infarctus du myocarde dans un cas au moins (Obs. 3), comme le prouvent les données nécropsiques mettant en évidence une dilatation et une hypertrophie ventriculaires gauches. Dans les obs. 7 et 8, elle est étrangère à la cause de la

mort qui est due à un arrêt cardiaque. Dans les deux autres cas (Obs. 14 et 15), l'insuffisance ventriculaire gauche est régressive sous Cédilanide et diurétiques, et l'évolution de ces deux malades est favorable.

- Dans deux cas (Obs. 11 et 12), l'insuffisance cardiaque est globale droite et gauche et s'accompagne de signes droits : orthopnée nocturne, turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire, hépatomégalie. Elle est probablement favorisée par un broncho-emphysème associé, dans l'observation 17. Dans l'observation 11, la pression veineuse centrale est à 21, persiste élevée à 18 après Strophantine, puis chute après Digoxine et Edécrine, tandis que régressent complètement les signes d'insuffisance cardiaque et l'évolution définitive est favorable. Dans l'observation 12, la pression veineuse centrale est à 14, elle chute à 12 sous Edécrine et, là encore, l'évolution est favorable.

L'insuffisance cardiaque congestive, gauche surtout, est donc un facteur déterminant dans l'évolution hémodynamique du malade en infarctus du myocarde avec état de choc. Elle conditionne certainement le pronostic. Ceci est particulièrement évident dans l'observation 1 où, après correction de l'acidose, restauration de l'état de choc, la persistance d'une insuffisance ventriculaire gauche aiguë qui existait dès le début conditionne une évolution terminale défavorable. L'insuffisance cardiaque droite est plus rare et est responsable plus souvent des conditions d'apparition d'un rein cardiaque et régresse favorablement sous diurétiques.

Restent à envisager les cas où les conditions hémodynamiques du choc, et notamment les signes périphériques parmi lesquels dommine la diurèse, et leur évolution dans le temps pourraient évoquer une vasoconstriction adréno-sympathique intense avec ou sans hypovolémie. C'est dans ce groupe que l'on pourrait ranger les observations 1 et 7, où la régression des signes après administration de vaso-dilatateurs

(Isuprel, Phentolamine) en six à huit heures est un argument de plus a posteriori. En fait, il est extrêmement difficile d'affirmer une telle situation en l'absence de données objectives qui, idéalement, seraient une mesure du débit cardiaque, de la pression intra-artérielle, de la pression veineuse centrale et des résistances périphériques. La pression artérielle pulmonaire constituerait alors un paramètre de choix pour apprécier la fonction ventriculaire. L'évolution de ces données dans le temps constituerait le meilleur guide de la thérapeutique.

LOCALISATION DE L'INFARCTUS

- Dans cinq cas (Obs. 5, 6, 12, 13, 14), l'infarctus est postérieur. Il s'associe dans quatre cas (Obs. 6, 12, 13 et 14) à une bradycardie sinusale, dans trois cas (Obs. 6, 13 et 14) à un bloc auriculo-ventriculaire, dans deux cas (Obs. 12 et 14) à un bloc de branche droit et gauche. Dans un cas (Obs. 9), il est postéro-latéral gauche et développe secondairement un bloc de branche droit et gauche.

- Dans un cas (Obs. 4), il est antéro-latéral gauche et s'accompagne d'une bradycardie sinusale.

- Dans cinq cas, il est septal. Antéro-septal dans un cas (Obs. 1) et s'accompagne d'un bloc de branche gauche. Postéro-septal dans un cas (Obs. 10) et s'accompagne d'un bloc de branche droit et gauche. Septal profond dans deux cas (Obs. 3 et 7) et s'accompagne dans les deux cas d'un bloc de branche gauche.

- Dans un cas (Obs. 11), il est endocardique.

TROUBLES DU RYTHME

Huit malades se présentent à l'arrivée avec une bradycardie (Obs. 4, 6, 7, 8, 12, 13, 14 et 15).

- Dans six cas, il s'agit d'une bradycardie

sinusale (Obs. 4, 6, 7, 12, 14 et 15).

Elle est isolée et régressive sous Isuprel dans deux cas (Obs. 4 et 15).

Elle s'accompagne d'un bloc de branche gauche dans un cas (Obs. 7) et évolue vers une arythmie ventriculaire et l'arrêt cardiaque.

Elle évolue secondairement vers un bloc auriculo-ventriculaire dans deux cas (Obs. 6 et 14). Dans l'observation 6, elle évolue sous Isuprel vers des extrasystoles ventriculaires, puis un rythme sinusal. Dans l'observation 14, elle évolue vers un bloc de branche droit et gauche spontanément régressif .

Elle évolue dans un cas (Obs. 12) secondairement vers des extrasystoles ventriculaires, une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire, puis, après défibrillation, vers un bloc de branche droit et gauche régressif.

- Dans deux cas, il s'agit d'un bloc auriculo-ventriculaire (Obs. 8 et 13).

Dans l'observation 8, il s'accompagne d'un bloc de branche gauche et évolue sous Isuprel vers des extrasystoles polymorphes et des arrêts cardiaques en systole.

Dans l'observation 13, il régresse après Isuprel et mise en place d'un pacemaker à la demande. C'est le seul cas qui ait bénéficié du pacing et l'évolution est remarquable par l'absence de troubles du rythme secondaires.

Un malade (Obs. 10) se présente à l'arrivée avec un bloc auriculo-ventriculaire, un bloc de branche droit et un bloc de branche gauche, avec des complexes idio-ventriculaires à 90/mn de fréquence.

Sept malades se présentent avec une tachycardie sinusale (Obs. 1, 2, 3, 5, 9 et 11), supérieure à 90/mn. Dans les observations 1 et 3, cette tachycardie sinusale s'accompagne d'un bloc de branche gauche.

Enfin, un malade (Obs. 14) présentait à l'arrivée une intoxication digitalique, avec une bradycar-

die sinusale, un bigéminisme sur une hypokaliémie, régressif après apport de KCl. Il persistera par la suite une fibrillation auriculaire difficile à réduire sous digitaline.

= Arythmies ventriculaires :

Cinq malades ont présenté dans leur évolution une arythmie ventriculaire (Obs. 1, 2, 7, 10 et 12).

- Dans deux cas, cette arythmie ventriculaire survient sur un rythme sinusal. Dans l'observation 1, c'est une tachycardie ventriculaire qui survient sur un rythme sinusal avec bloc de branche gauche. Dans l'observation 2, ce sont des extrasystoles en salves qui surviennent sur un rythme sinusal.

- Dans trois cas, cette arythmie ventriculaire survient sur une bradycardie. Dans l'observation 7, c'est une arythmie ventriculaire survenant sur une bradycardie sinusale avec bloc de branche gauche. Dans l'observation 10, c'est une fibrillation ventriculaire survenant sur un bloc auriculo-ventriculaire avec bloc de branche droit et gauche. Dans l'observation 12, ce sont des extrasystoles ventriculaires survenant sur une bradycardie sinusale, évoluant secondairement vers une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire, régressive par une défibrillation amenant un rythme nodal avec bloc de branche droit et gauche, puis un rythme sinusal.

Cette arythmie ventriculaire évolue vers l'arrêt cardiaque irréversible dans quatre cas ; elle est récupérable dans un cas (Obs. 12).

= Arrêt cardiaque :

Cinq malades ont présenté un ou plusieurs arrêts cardiaques (Obs. 1, 2, 7, 8, 10). Dans tous les cas, le premier arrêt cardiaque est survenu sur une arythmie ventriculaire (extrasystoles ventriculaires en salves, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire). Lorsqu'il a pu être récupéré, les arrêts

cardiaques suivants se sont faits en asystole.

= Blocs de branche :

On peut individualiser un groupe de 8 malades ayant présenté un bloc de branche droit ou un bloc de branche droit et gauche (Obs. 1, 3, 7, 8, 9, 10, 12, 14).

- Quatre malades ont présenté un bloc de branche gauche (Obs. 1, 3, 7, 8). L'axe électrique était à 60, 90, 30 et 90 degrés. Dans les quatre cas, il s'agit d'un infarctus septal.

- Les quatre autres malades (Obs. 9, 10, 12 et 14) ont présenté un bloc de branche droit et gauche. L'évolution de leur axe électrique est intéressante :

. Dans l'observation 9 : l'axe électrique, initialement à +30, passe à +15 au moment de l'apparition du bloc de branche gauche, puis à -15 au moment de l'apparition du bloc de branche droit et gauche. Ceci est en faveur de l'atteinte de la branche antérieure et gauche du faisceau de His, associée au bloc de branche droit. Il s'agit d'un infarctus postérieur avec secondairement apparition d'une atteinte latérale gauche.

. Dans l'observation 12 : l'axe électrique est à -15. L'infarctus est postérieur. L'apparition du bloc de branche droit et gauche ne modifie pas l'axe électrique qui reste à -15. La régression du bloc de branche ne modifiera pas non plus l'axe électrique.

. Dans l'observation 10 : le malade se présente d'emblée avec un axe électrique à +115 et un bloc de branche droit et gauche. L'infarctus est postéro-latéral. Ceci est en faveur d'une atteinte de la branche postérieure et gauche du faisceau de His.

. Dans l'observation 14 : l'axe est initialement à -15. Il passe à +115 au moment de l'apparition du bibloc, puis retourne à -15 au moment de

sa régression. L'infarctus est postérieur. Là encore, on peut suspecter une atteinte de la branche postérieure et gauche du faisceau de His.

FONCTION RENALE

Sur les 15 malades, 9 étaient en anurie à leur admission (Obs. 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10 et 11).

- La reprise de la diurèse s'est faite chez deux malades (Obs. 1 et 11).

Dans l'observation 1, la persistance du choc entraîne une deuxième chute de la diurèse et l'évolution est défavorable.

Dans l'observation 11, le malade présentait une goutte associée. L'insuffisance rénale est réversible, comme en atteste l'évolution de l'urée sanguine et de la créatininémie. Le malade présente les conditions d'un rein cardiaque, avec des natriuries basses. L'évolution définitive est favorable.

- L'insuffisance rénale est irréversible chez sept malades (Obs. 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10) et parallèle à l'évolution de l'état de choc. L'évolution est fatale chez ces sept malades.

Six malades présentaient une diurèse supérieure à 250 ml/24 heures à leur admission (Obs. 4, 6, 12, 13, 14 et 15).

- Dans l'observation 14, le malade présente une insuffisance rénale avec des azotémies supérieures à 1 g/l qui se normalise par la suite, tandis que les natriuries très basses témoignent de conditions hémodynamiques qui sont celles d'un rein cardiaque.

- Dans les observations 4 et 12, l'urée sanguine est entre 0,50 et 1 g/l et se normalise en cours d'évolution. Dans l'observation 4, l'évolution ultérieure se rapproche de celle d'un rein cardiaque.

- Dans les observations 6, 13 et 15, l'azotémie est normale, inférieure à 0,50 g/l, les natriuries sont basses, le rapport Na/K est inférieur à 1 ; il

se normalise dans l'observation 6.

Sur ces six malades, cinq ont une évolution favorable.

La fonction rénale du malade en état de choc avec infarctus du myocarde paraît donc conditionnée par deux facteurs :

- l'un directement lié à l'état de choc, entraînant une ischémie brutale dont l'évolution ultérieure dépend de celle de l'état de choc ;
- l'autre lié aux conditions rénales préexistantes ou à l'insuffisance cardiaque congestive que développe le malade en cours d'évolution de son infarctus.

Dans tous les cas, l'état rénal conditionne en grande partie le pronostic du malade.

ÉQUILIBRE HYDRO-ÉLECTROLYTIQUE

Il a été déterminé chez quinze malades (Tableau III).

Il est conditionné par :

- l'état de choc : il s'accompagne fréquemment d'une hyperglycémie entre 1 et 3 g/l, régressive spontanément ou sous faibles doses thérapeutiques d'Insuline.

- le retentissement rénal : il s'accompagne fréquemment, en dehors d'une hyperazotémie, d'une hyperkaliémie régressive lors de la restauration d'une hémodynamique correcte, et/ou d'une hypochloronatrémie de dilution directement liée aux conditions d'un rein cardiaque.

Dans deux cas (Obs. 2 et 14), il existe une hypokaliémie. Elle favorise, dans l'observation 14, une intoxication digitalique.

- les facteurs associés : le diabète est responsable dans deux cas (Obs. 1 et 5) d'une hypergly-

cémie supérieure à 3 g/l. La déshydratation est responsable dans deux cas (Obs. 3 et 10) d'une hypernatrémie supérieure à 145 mEq/l.

AUTRES DONNEES BIOLOGIQUES

Le dosage de l'acide lactique, de l'acide pyruvique et le calcul de l'excess lactate ont été faits chez 9 malades. Dans cinq cas, on a pu suivre leur évolution dans le temps (Tableau II).

L'étude comparative avec la température du malade d'une part, avec les taux de GPT, de GOT et de LDH d'autre part, est intéressante. La température du malade en état de choc par infarctus du myocarde est en règle inférieure à 37 degrés, entre 36 et 37 degrés. Elle va de pair avec les signes cutanés : sueurs, pâleur, refroidissement des extrémités, cyanose. La comparaison entre la température et le taux d'excess lactate montre que l'acidose lactique peut s'accompagner d'une normo ou d'une hypothermie. L'hyperthermie est due à un facteur associé tel qu'une phlébite ou la surinfection d'un oedème pulmonaire.

L'évolution des GOT, GPT et des LDH dans le temps constitue un reflet indirect et tardif de l'état de choc. Le taux maximum est atteint au deuxième ou troisième jour, puis décroît progressivement jusqu'au huitième jour. Cependant, cette évolution dans le temps est seulement appréciable en jours. L'élévation du taux des transaminases et des LDH du malade en état de choc post-infarctus du myocarde est en fait conditionnée par bien d'autres facteurs que l'infarctus du myocarde lui-même. Si, dans six cas (Obs. 4, 6, 9, 12, 14 et 15), leur élévation est directement liée à l'état de choc, dans l'observation 11 elle est due à l'artériopathie thrombosante associée. Dans l'observation 8, elle peut être attribuée à la thrombose intra-cardiaque associée ; dans l'observation 1, à la congestion hépatique secondaire à l'état de choc. Dans l'observation 7, où on retrouve une nécrose centro-lobulaire hépatique à l'autopsie,

les taux de transaminases et de LDH sont normaux, attestant ainsi que leur élévation est très tardive par rapport au développement du choc.

Les taux de lactacidémie, de pyruvicémie et d'excess lactate dans le sang artériel ou veineux et leur évolution dans le temps constituent un bien meilleur reflet de l'état de choc; elle permet de suivre d'heure en heure l'importance de l'hypoxie tissulaire et indirectement les conditions hémodynamiques du malade. Ainsi, dans les observations 1 et 11, la baisse progressive du taux d'excess lactate suit, à quelques heures près, la restauration de l'état de choc. Dans les observations 7, 8 et 10, l'élévation du taux d'excess lactate va de pair avec l'absence de toute restauration de conditions hémodynamiques, du fait d'arrêts cardiaques successifs. Quantitativement, le taux d'excess lactate a une certaine valeur pronostique. Ainsi, tous les malades qui avaient un excess lactate supérieur à 1 mEq/l. sont décédés. Trois malades avaient un excess lactate inférieur à 1 mEq/l: deux ont eu une évolution favorable ; le troisième (Obs. 1) est décédé d'un arrêt cardiaque sur tachycardie ventriculaire, alors qu'il était en insuffisance ventriculaire gauche et que l'état de choc était récupéré.

MORTALITE

La mortalité globale est de 9 cas sur 15, soit 60 %. La cause de la mort peut être rapportée à :

- un arrêt cardiaque dans cinq cas (Obs. 1, 2, 7, 8, 10) ;
- un état de choc irréversible dans deux cas (Obs. 5 et 9) ;
- une insuffisance ventriculaire gauche dans un cas (Obs. 3) ;
- une mort subite dans un cas (Obs. 4).

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

SAD. LAR.. Djavad, 62 ans. Sexe masculin.
Entré le 6 Septembre 1966.

= Antécédents : inconnus.
Le 5-9-1966, syndrome douloureux thoracique, irradiant aux mâchoires et au bras gauche.

= Status à l'arrivée le 6-9-1966, à 18 heures.

Clinique :
- Etat de choc : hypotension imprenable. Tachycardie à 124/mn. Pouls mal frappé et filant. Agitation, angoisse, dyspnée, refroidissement des extrémités, sueurs profuses, marbrures des membres inférieurs. Conscience normale. T° 36°2.
- Insuffisance ventriculaire gauche : assourdissement des bruits du coeur, galop de sommation. Râles des deux champs pulmonaires remontant jusqu'au tiers supérieur.
- Aucun signe d'insuffisance ventriculaire droite.

ECG : Axe électrique : + 60. Rythme sinusal à 125/mn.
Q en V1, V2, V3.
Bloc de branche gauche.

Hémodynamique : T.A. 80/o. Pouls : 124/mn. P.V.C.: 17 cm H2O. Diurèse : 0.

Biologie :
SaO2 : 73 % Natrémie : 134 mEq/l Glycémie : 3,55 g/l
pH : 7,29 Clémie : 93 mEq/l Urée s. : 0,62 g/l

pCO2 : 38,5 Kémie : 5,2 mEq/l Ac. lact.: 2,55 mEq/l
CO2 T.: 19,1 I.A. : 27,1 mEq/l Ac. pyruv.: 0,17mEq/l
B.E. : -8,5 Calcémie: 5,4 mEq/l XL : 0,725 mEq/l.

Traitement : Tham : 75 mEq, Lasilix : 20 mg, Cédilanide 0,80 mg. Oxygénothérapie. Etaphylline.

= Evolution :

- Le 6-9-1966, à 0 h. : Malgré le traitement, la T.A. reste imprenable, la diurèse est nulle, le pouls est a 100/mn, la PVC est à 23 cm H2O. On administre 30 u. d'insuline, 2 mg Isuprel, 75 mEq Tham. La PVC passe de 23 à 18 cm H2O.

- Le 7-9-1966, à 8 h. :

Cliniquement : la stase pulmonaire persiste, confirmée par la radiographie ; T° 36°2 ; galop de sommation à l'auscultation.

Hémodynamique : T.A. 105/80, pouls 108/mn, PVC 21,5 ; reprise de diurèse à 75 ml/h = 700 ml/24 h.

ECG : sans changement.

Biologie :

SaO2 : 81 % Naémie : 126 mEq/l. Glycémie : 5,1 g/l
pH : 7,40 Clémie : 99 mEq/l. Urée s. : 0,94 g/l
pCO2 : 36,5 Kémie : 5,1 mEq/l. Protides: 62 g/l.
CO2 T.: 22,9 I.A. : 9,2 mEq/l Taux de prothrombine : 76 %
B.E. : -1,5 Caémie : 4,8 mEq/l.
Ac. lactique : 2,25 mEq/l NFS : G.R. 3.980.000
Ac. pyruvique : 0,160 mEq/l. G.B. 22.800
XL : 0,561 mEq/l. V.S. : 32-48
GOT : 45 u. GPT : 25 u. LDH : 830 u.
Bilirubine totale : 1,52, puis 0,23 mg/l.
Bilirubine directe: 0,31, puis 0,06 mg/l.

Ionogramme urinaire : Na : 15 mEq/24 h.
K : 13 mEq/24 h.
Cl : 23 mEq/24 h.

A 18 h.: Glycémie 1,33 g/l.
Kaliémie 4 mEq/l.

Traitement : Liquémine, Insuline, Sympathomycétine.

- Le 8-9-1966, à 2 h. : T.A. 85/o, pouls 132/mn, diurèse 12,5 ml/h. Agitation.

Malgré 2 mg d'Isuprel et 60 mEq de KCl, il n'y a pas d'amélioration du tableau, seulement une amélioration de la diurèse à 30 ml/h.

- Le 8-9-1966, à 8 h. :

SaO2 : 74 %	Naémie : 130 mEq/l	Glycémie : 1,92 g/l	
pH : 7,48	Kémie : 3,9 mEq/l	Urée s. : 1,17 g/l	
pCO2 : 30	Clémie : 95 mEq/l	Amylasémie: 8.800 u.	
CO2 T. : 22,5	I.A. : 16,4		
B.E. : +0,4	Caémie : 5,3 mEq/l		
GOT : 44 u.	GPT : 23 u.	LDH : 1.000 u.	

Ac. lactique : 1,64 mEq/l.
Ac. pyruvique : 0,124 mEq/l.
XL : 0,329 mEq/l.

- Le 8-9-1966, à 10 h. :

Cliniquement, l'insuffisance ventriculaire gauche persiste : tachycardie, galop, stase pulmonaire de la moitié inférieure des deux champs. La PVC est à 24,2 cm H2O.

L'insuffisance circulatoire périphérique est améliorée : TA : 90/65, pouls 140/mn, diurèse 25 ml/h.

Traitement : Cédilanide 0,40 mg, Prednisone 15 mg.

à 15 h. : TA 90/75, pouls 140/mn, PVC 23, diurèse 20 ml/h.- Traitement : 60 mEq KCl.

à 19 h. : agitation, dyspnée, abolition de la conscience. TA 80/60, pouls 136/mn, PVC 25,1, diurèse 10 ml/h.- Traitement : Liquémine, Prednisone 15 mg.

à 23 h.20 : Arrêt cardiaque sur tachycardie ventriculaire. Massage cardiaque externe. Intubation. Ventilation assistée. Tham 150 mEq. Isuprel : 0,40 mg en I.V., 0,40 mg en intra-cardiaque, 4 mg en perfusion I.B.-

= Nécropsie : Infarctus du myocarde récent antéro-septal étendu. Sténose de l'artère coronaire gauche descendante. Sclérose coronarienne. Péricardite discrète. Hypertrophie ventriculaire gauche.

Stase aiguë de tous les organes. Pancréas atrophique. Embolies graisseuses multiples au niveau des poumons.

= Commentaires :

Le tableau associait, à l'arrivée, un infarctus du myocarde antéro-septal avec bloc de branche gauche, dont on ne peut préciser le caractère récent ou ancien, un état de choc avec acidose métabolique et une insuffisance ventriculaire gauche avec oedème pulmonaire attesté cliniquement, radiologiquement et biologiquement (hypoxémie à 81 %).

L'acidose a pu être considérée comme mineure, compte tenu des taux d'excess lactate. L'évolution acido-basique s'est ensuite faite vers une alcalose respiratoire par hyperventilation, avec hypoxémie et hypocapnie qui sont probablement liées à l'oedème pulmonaire associé.

L'état de choc a pu être récupéré avec restauration d'une tension artérielle, d'une diurèse et régression des signes périphériques. La diminution du taux d'excess lactate en constitue un reflet indirect.

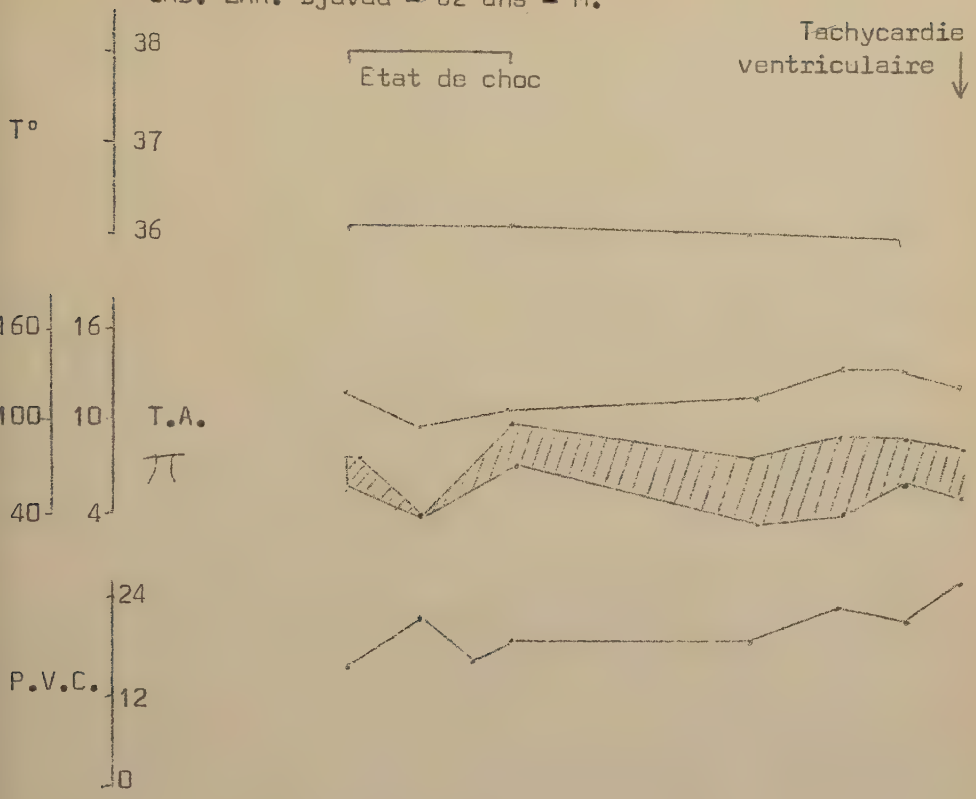
C'est l'insuffisance ventriculaire gauche qui existait dès l'arrivée (galop, tachycardie, pression veineuse centrale élevée) qui a été irréversible malgré Cédilanide et Isuprel, et qui conditionnera la persistance d'un oedème pulmonaire avec hypoxémie.

Notons enfin que l'arrêt cardiaque s'est fait par tachycardie ventriculaire, alors que le malade était en hypoxémie et hypocapnie. L'hyperglycémie est à mettre sur le compte d'un diabète vrai. L'augmentation des LDH à 840 et 1.000 u. est discordante de celle des GOT et GPT qui est aux limites de la normale et est à rapprocher de la congestion aiguë hépatique retrouvée à l'autopsie sans signes de nécrose centro-lobulaire.

Enfin, l'insuffisance rénale aiguë avec anurie, réversible dès la restauration de l'état de choc par Isuprel, se rapproche plus d'une insuffisance rénale aiguë par ischémie que d'un rein cardiaque.

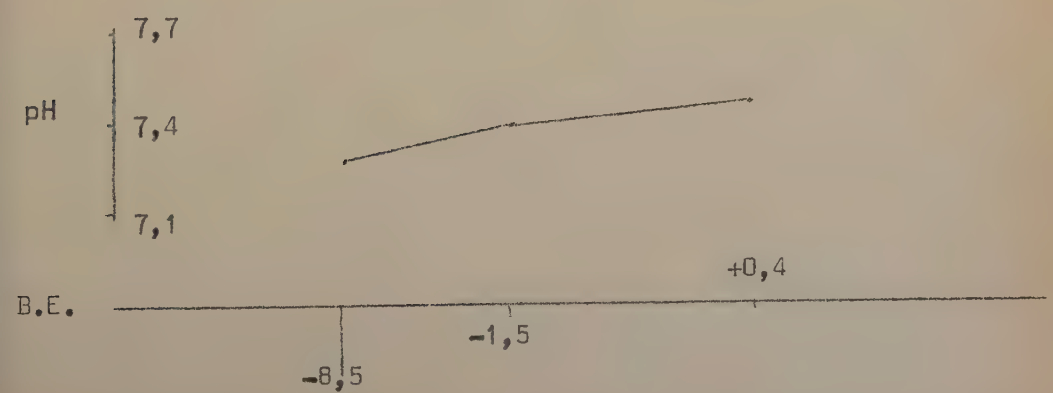
o o

OBS. 1 :
SAD. LAR. Djavad - 62 ans - M.



DIURESE
500 ml

GOT		45	44
GPT		25	23
LDH		840	1.000
XL	0,725	0,561	0,329



OBSERVATION N° 2

JAQ... Germaine - 66 ans - Sexe féminin.
Entrée le 23 Août 1966.

= Antécédents : sans.

= Status à l'arrivée, le 23 Août 1966, à 1 h. :

Clinique :
Etat de choc : pâleur, sueurs, refroidissement des extrémités. Température : 36°. Pouls filant.
Râles de stase aux deux bases pulmonaires.

ECG : Axe électrique : 0. Rythme sinusal à 105/mn. Q en D3 et VF. Onde de lésion en D3, VF, V6, V7, VE. Sous-décalage de ST en D1, VL, V3, V4.

Hémodynamique : T.A. : 65/0. Pouls : 104/mn. Diurèse : 0. P.V.C. : 7.

Biologie :

SaO2 : 56 %	Natrémie : 140 mEq/l.
pH : 7,17	Kaliémie : 3,3 mEq/l.
pCO_2 : 50 mm Hg	Chlorémie : 103 mEq/l.
Ac. lactique : 7 mEq/l.	Glycémie : 2,38 g/l.
Ac. pyruvique : 0,254 mEq/l.	Urée s. : 0,59 g/l.
XL : 4,324 mEq/l.	
GOT : 10 u. GPT : 5 u.	LDH : 60 u.

= Evolution :

Traitement immédiat : 2 cg morphine - 0,40 mg Cédilanide - 0,40 mg Isuprel - 1 ml Liquémine - 20 mg Lasilix - Oxygène : 18l/mn.

Sous ce traitement, on observe une diminution des râles de stase, une chute de la PVC à 2 cm H_2O, tandis que la diurèse reste nulle.

On ajoute 150 mEq de Tham, 200 ml de plasma.

A 4 h. :
La PVC est à 13,8 cm H2O. On administre 1,6 mg Isuprel, 20 mEq KCl.
La malade fait une apnée : intubation, ven-

tilation assistée.

T.A. imprenable. Pouls à 100/mn. Diurèse 0. Abolition de la conscience.

La SaO2 est à 96 %, la pCO2 inférieure à 50 mm Hg.

A 6 h. :

La T.A. est imprenable. Pouls : 60/mn. PVC : 22. Diurèse nulle.

On administre 75 mEq de Tham.

A 7 h. : la malade fait des salves d'extrasystoles ventriculaires et décède.

= Commentaires :

Infarctus du myocarde postéro-latéral gauche, probablement étendu au myocarde antérieur droit, avec état de choc, acidose et insuffisance rénale aiguë irréversible.

- L'acidose est mixte, respiratoire et surtout métabolique. La composante respiratoire est modérée. L'absence de bronchopathie associée en rend l'administration de morphine hautement responsable. Il faut en rapprocher l'hypoxémie à 56 % et l'apnée qu'a présentée la malade et qui a nécessité une intubation et une ventilation assistée. L'acidose métabolique est dominante avec une composante lactique majeure (Excess lactate à 4,324 mEq/l. à l'arrivée).

- L'état de choc est déjà important à l'arrivée, avec une hypotension artérielle à 65 de systolique et une anurie. Il va s'aggraver secondairement après l'arrêt respiratoire. L'arrêt cardiaque terminal survenu après l'arrêt respiratoire est probablement dû à une arythmie ventriculaire, annoncée par des salves d'extrasystoles ventriculaires.

- La fonction cardiaque était probablement relativement satisfaisante, comme en atteste la PVC à 7, les râles de stase aux deux bases régressant facilement sous Cédilanide et Isuprel.

o o

OBSERVATION N° 3

PET... Irène - 70 ans - Sexe féminin.
Entrée le 14 Décembre 1966.

= Antécédents :

Ulcus gastrique traité médicalement.
1965 : ictus régressif.
Juin 1966 : découverte d'un souffle systolique d'insuffisance mitrale. Pas de signes d'insuffisance coronarienne à l'ECG.
Le 4-12-1966 : vomissements et éructations, puis apparition d'un syndrome douloureux thoracique irradiant aux deux bras.

= Status à l'arrivée le 14-12-1966, à 12 h. :

. Clinique :
Etat de choc : pâleur intense, lividité des genoux, refroidissement des extrémités. T.A. 100/o. T° : 36°. Déshydratation.
Insuffisance ventriculaire gauche : tachycardie. Rythme à quatre temps. Râles de stase aux deux bases pulmonaires. Petit souffle systolique d'insuffisance mitrale.

Hémodynamique : T.A. 100/o. Pouls 96/mn. PVC 12,9. Diurèse +

ECG : 12 h. :
Axe électrique à 90. Rythme sinusal à 94/mn. PR à 22/100e sec. q en D2, D3, VL, VF. Sus-dénivellation de ST, type onde de Pardee en D2, D3, VF. Miroir en VL. T aplati en D1, négatif en V5, V6.
Conclusion : Infarctus récent postéro-diaphragmatique. Bloc de branche gauche incomplet.

14 h. :
Axe électrique à 115. Rythme sinusal. PR à 22/100e sec. QS en V2, V3, V4. Bloc de branche gauche complet, Ischémie-lésion en postéro-diaphragmatique.

Biologie :

SaO2 : 98 % Natrémie : 153 mEq/l. Glycémie : 1,77 g/l
pH : 7,30 Chlorémie: 107 mEq/l. Urée s. : 0,71 g/l
pCO2 : 25 Kaliémie : 5 mEq/l. Taux de prothrom-
CO2 T. : 12,6 I.A. : 38,4 mEq/l. bine : 100 %
B.E. : -12,6
GOT : 47 u. GPT : 30 u.
Ac. lactique : 6,2 mEq/l.
Ac. pyruvique : 0,344 mEq/l.
XL : 2,58 mEq/l.
N.F.S. : 4.820.000 G.R.
16.000 G.B.

= Evolution :

A 16 h. : Traitement : 2 mg Isuprel - 1 ml Liquémine.

A 18 h. : T.A. 100/o Pouls 96/mn. PVC : 24,5

A 21 h. : T.A. 105/o Pouls 120/mn. PVC : 28,5
Diurèse +
Traitement : 0,40 mg Cédilanide
80 mEq bicarbonate de sodium
(500 ml à 1,4 %).

A 23 h. : T.A. : 85/o Pouls 112/mn. PVC : 28,5
Diurèse : 0
Traitement : 0,40 mg Cédilanide
20 mg Lasilix
15 mg Régitine.

A 0 h. : T.A. 100/o Pouls 96/mn. PVC : 20
Diurèse : 0 - Diurèse/24 h. : 64 ml.
Traitement : 65 mEq de bicarbonate de sodium
(400 ml à 1,4 %) - 0,40 mg Cédilanide.

= Nécropsie : Dilatation globale du coeur. Discrète hypertrophie ventriculaire gauche. Infarctus septal récent. Thrombose pariétale de la pointe du ventricule gauche. Thrombose de la branche descendante de la coronaire gauche. Ancien infarctus sous-endocardique très étendu du myocarde. Stase pulmonaire. Ulcus gastrique cicatrisé.

= Commentaires :

Il faut d'abord noter que l'évolution se fait en réalité sur dix jours, débutant par des troubles digestifs.

L'évolution électrocardiographique est caractérisée par un infarctus sous-endocardique ancien dont la traduction est une diminution d'amplitude des ondes R en précordiales. L'infarctus septal est récent. Sa traduction électrique est d'abord postéro-diaphragmatique en D2, D3, VF, puis antérieure, avec un aspect QS en V3, V4. Il s'accompagne de troubles de la conduction avec allongement de l'espace PR à 22/100e sec. et surtout bloc de branche gauche incomplet, puis complet.

L'état de choc dure depuis au moins déjà vingt-quatre heures, quand on reçoit la malade. Il s'accompagne d'une acidose métabolique avec participation lactique notable (excess lactate à 2,58 mEq/l.), d'une insuffisance rénale aiguë avec oligo-anurie et d'une hypertonie plasmatique de déshydratation. Cette acidose n'a pas en fait été corrigée, l'apport de bicarbonate ayant été tardif et insuffisant.

Les conditions hémodynamiques n'étaient pas particulièrement désastreuses. Il semble que ce soit l'insuffisance ventriculaire gauche, préexistante à l'infarctus du myocarde, comme le prouve la nécropsie, qui ait été la cause déterminante de la mort.

o o

OBSERVATION N° 4

AXE... Marcelle - 69 ans - Sexe féminin.
Entrée le 25 Janvier 1966.

= Antécédents :

- Depuis 1966 : hypertension artérielle. Traitement : Papavérine et Serpasil depuis 1961.
- Déroulement de la crosse aortique découvert en 1961.
- Le 10-1-1966 : angor de décubitus, récidivant le 19-1-1966, avec irradiation et nausées. ECG normal le 24-1-1966.
- Le 25-1-1966 : lipothymies, vertiges, coma.

= Status à l'arrivée, le 25-1-1966, à 14 h. :

Clinique : Etat de choc : T.A. imprenable, pouls imprenable, cyanose, refroidissement des extrémités, sueurs, coma stade I, T° 37°, turgescence jugulaire.

Hémodynamique :
T.A. : 0. Fréquence cardiaque : 80/mn.
PVC : 8. Diurèse : +

Biologie :
SaO_2 : 98 % Natrémie : 132 mEq/l. Glycémie : 1,43 g/l.
pH : 7,43 Kaliémie : 3,8 mEq/l. Urée s. : 0,96 g/l.
pCO_2 : 30 Chlorémie: 94 mEq/l.
CO_2 T. : 19,9
GOT : 22 u. GPT : 11 u. LDH : 545 u.

E.C.G. : Axe électrique à 60 - Rythme sinusal à 75/mn - Q en D1, VL - Onde de lésion en D1, VL, V3.

= Evolution :

- 25-1-1966, à 16 h. :
  . Administration de 0,5 mg Isuprel, 75 mg Prednisone, Liquémine.
  . Amélioration de la situation hémodynamique : TA 100/80 - Pouls 100/mn - PVC 12,5 à 14 - Diurèse 12 ml/h = 147 ml/24 h.

- 26-1-1966 :

. Malaise le soir, en rapport avec un accès de tachycardie sinusale à 120/mn. T° : 38°.

. T.A. 120/80 - Pouls 110/mn - PVC 13 à 18. Diurèse : 580 ml/24 h.

. Biologie :

Natrémie : 133 mEq/l. Glycémie : 1,08 g/l.
Kaliémie : 4,3 mEq/l. Urée s. : 1,02 g/l.
Chlorémie: 96 mEq/l.
N.F.S. : 3.340.000 G.R. - 13.200 G.B.
Diurèse : 580 ml/24 h.
Na u. : 4 mEq/24 h.
K u. : 27 mEq/24 h.
Cl u. : 2,5 mEq/24 h.

. E.C.G. : Rythme sinusal à 92/mn - Axe électrique à 60 - q en D1, VL - Sus-décalage de ST en D1, VL.

- 27-1-1966 :

. La malade fait dans la journée huit malaises avec bradycardie sinusale à 50/mn et hypotension, perte de connaissance et révulsion des yeux. T° à 38°2.

. Biologie :

SaO_2 : 98 % Natrémie : 125 mEq/l. Urée s.: 0,78 g/l.
pH : 7,58 Kaliémie : 4,3 mEq/l.
pCO_2 : 23 Chlorémie: 95 mEq/l.
CO_2T. : 20,8
GOT : 10 u. - GPT : 9 u.
Diurèse : 700 ml/24 h.
Na u. : 8 mEq/24 h.
K u. : 46 mEq/24 h.
Cl u. : 3 mEq/24 h.

. T.A. : 110/80 - Pouls 110/mn - PVC 20 - Diurèse 700 ml.

. Traitement :

0,25 mg Strophantine + Aramine : ne modifient pas la PVC qui reste élevée à 20.

0,25 mg Strophantine + 2 mg/24 h. Isuprel.

- 28-1-1966 :

. Etat clinique stationnaire. Stase pulmo-

naire. Cinq malaises dans la journée.

. Biologie :
Diurèse : 411 ml/24 h. N.F.S.: 2.540.000 G.R.
Na u. : 2 mEq/24 h. 16.300 G.B.
K u. : 23 mEq/24 h.
Cl u. : 2 mEq/24 h.

. E.C.G. : Axe électrique à 60 - Rythme sinusal à 110/mn - q en D1, VL - Sus-décalage de ST en D1, D2, VL, V2, V3, V4, V5, V6.

. Traitement: Isuprel. Arrêt de la Strophantine.

- 29-1-1966 :
. Amélioration clinique. Polyurie.
. Hémodynamique correcte avec diurèse de 2.310 ml/24 h.
. Biologie :
Natrémie : 122 mEq/l. Urée s. : 1,04 g/l.
Kaliémie : 5,2 mEq/l.
Chlorémie: 85 mEq/l.
Calcémie : 4 mEq/l.
Diurèse : 2.310 ml/24 h. - Na u. : 10 mEq/24 h.
K u. : 60 mEq/24 h.
Cl u. : 11 mEq/24 h.
. Traitement : Isuprel.

- 30-1-1966 :
. TA 120/80 - Pouls 80/mn - PVC : 8 - Diurèse : 3.700 ml.
. Biologie :
Natrémie : 127 mEq/l. Diurèse : 3.690 ml/24 h.
Kaliémie : 4,5 mEq/l. Na u. : 13 mEq/24 h.
Chlorémie: 87 mEq/l. K u. : 38 mEq/24 h.
Cl u. : 11 mEq/24 h.
. Traitement : Isuprel.

- 30-1-1966 :
. Pas de malaises. Souffle systolique mésocardiaque et galop présystolique.
. Situation hémodynamique correcte.
. Biologie :

Natrémie : 126 mEq/l. N.F.S. : 2.540.000 G.R.
Kaliémie : 4,2 mEq/l. 16.300 G.B.
Chlorémie: 81 mEq/l.
Diurèse : 3.620 ml/24 h.
Na u. : 21 mEq/24 h.
K u. : 13 mEq/24 h.
Cl u. :142 mEq/24 h.

. E.C.G. : Axe électrique à 60 - Rythme sinusal à 90/mn - q en D1, Q en VL - Régression du sus-décalage de ST en D1, VL et en précordiales.

. Traitement : Isuprel - Prednisone à doses décroissantes - Reprise de la Liquémine.

- 1-2-1966 :

. Etat clinique et hémodynamique correct. Frottement péricardique.

. Biologie :
Natrémie : 128 mEq/l. Hématocrite : 31 %
Kaliémie : 4,3 mEq/l. Urée s. : 0,42 g/l.
Chlorémie: 89 mEq/l.
GOT : 13 u. - GPT : 36 u. - LDH : 288 u.
Diurèse : 1.085 ml/24 h.
Na u. : 2 mEq/24 h.
K u. : 10 mEq/24 h.
Cl u. : 3 mEq/24 h.

. E.C.G. : Axe électrique à 60 - Rythme sinusal à 86/mn - Q en D1, VL - Persistance d'un sus-décalage de ST en D1, VL et en précordiales.

. Traitement : 2 g de ClNa pour corriger l'hyponatrémie - Arrêt de la Liquémine en raison des signes de péricardite - 1 flacon de sang pour corriger l'anémie.

- 2-2-1966 :

. Etat clinique et hémodynamique correct.

. Biologie :
Natrémie : 133 mEq/l. Diurèse : 755 ml/24 h.
Kaliémie : 6 mEq/l. Na u. : 10 mEq/24 h.
Chlorémie : 92 mEq/I. K u. : 12 mEq/24 h.
Cl u. : 4 mEq/24 h.

. Traitement : Isuprel à doses décroissantes.

- 3-2-1966 :

. Frottement péricardique.

. Biologie :

Natrémie : 131 mEq/l. Diurèse : 1.380 ml/24 h.
Kaliémie : 4,2 mEq/l. Na u. : 24 mEq/24 h.
Chlorémie: 93 mEq/l. K u. : 15 mEq/24 h.
Cl u. : 14 mEq/24 h.

. E.C.G. : Rythme sinusal à 90/mn - Axe électrique à 60 - Q en D1, VL - T plat en D2, D3, VR - T négatif en V2, V3, V4, V5, V6.

. Traitement : Liquémine.

- 4-2-1966 :

. Etat clinique et hémodynamique correct.: PVC : 8.

. Biologie :

Natrémie : 127 mEq/l. Diurèse : 2.645 ml/24 h.
Kaliémie : 4,5 mEq/l. Na u. : 32 mEq/24 h.
Chlorémie: 93 mEq/l. K u. : 22 mEq/24 h.
Cl u. : 16 mEq/24 h.

. E.C.G. : sans changement.

. Traitement : arrêt de l'Isuprel.

- 5-2-1966 :

. Biologie :

Natrémie : 135 mEq/l. Diurèse : 1.140 ml/24 h.
Kaliémie : 4,8 mEq/l. Na u. : 73 mEq/24 h.
Chlorémie: 106 mEq/l. K u. : 24 mEq/24 h.
Cl u. : 75 mEq/24 h.

. E.C.G. : T négatif en précordiales et en D1, D2, VL.

- 14-2-1966 :

. Etat fébrile.

. Biologie :

Natrémie : 135 mEq/l. Diurèse : 685 ml/24 h.
Kaliémie : 4,8 mEq/l. Na u. : 40 mEq/24 h.
Chlorémie: 101 mEq/l. K u. : 46 mEq/24 h.
Cl u. : 24 mEq/24 h.

N.F.S. : 3.650.000 G.R.
15.300 G.B.

. E.C.G. : Ischémie persistante.

- 16-2-1966 :

. Foyer pulmonaire de la base droite.
Frottements pleuro-péricardiques.

. Biologie :

Natrémie : 136 mEq/l. Diurèse : 400 ml/24 h.
Kaliémie : 6,8 mEq/l. Na u. : 18 mEq/24 h.
Chlorémie: 96 mEq/l. K u. : 22 mEq/24 h.
Cl u. : 12 mEq/24 h.

N.F.S. : 3.760.000 G.R.
13.500 G.B.

- 19-2-1966 :

. Régression du foyer pleuro-pulmonaire de la base droite.

- Du 19-2-1966 au 17-3-1966 :

. Troubles digestifs, douleurs abdominales et thoraciques, infection urinaire.

. E.C.G. : Q en V2, V3, VL, avec sus-décalage de ST et T négatif.
Tachycardie ne régressant pas sous digitaline.

Mort subite le 21-3-1966.

= Commentaires :

Infarctus du myocarde antéro-latéral gauche, en territoire circonflexe, s'accompagnant d'un état de choc et d'une alcalose respiratoire compensant une acidose métabolique très discrète.

L'évolution acido-basique ultérieure se fera vers une alcalose respiratoire pure. L'état de choc est régressif sous Isuprel et Prednisone. L'association d'une bradycardie et d'une hypotension artérielle, la survenue de plusieurs malaises régressant par la position de décubitus ou l'accélération du rythme de l'Isuprel, évoquent une réaction de type vaso-vagal.

L'évolution de la fonction rénale met en évidence une insuffisance rénale aiguë avec anurie régressive sous Isuprel, hyperkaliémie et hypochloronatrémie de dilution, tandis que les éliminations sodées très basses, avec un rapport Na/K urinaire très inférieur à 1, attestent de conditions hémodynamiques qui sont celles d'un rein cardiaque. Cette malade aurait pu bénéficier d'un traitement diurétique par Mannitol. La normalisation de l'urée sanguine sans amélioration des éliminations sodées urinaires pourrait être mise sur le compte de l'Isuprel seul.

Enfin, l'évolution de cette malade a été compliquée de deux problèmes associés : une péricardite post-infarctoïde obligeant à l'arrêt des anticoagulants ; une anémie, dont l'origine est mal précisée et qui n'est peut-être pas étrangère à la survenue des malaises.

o o

OBSERVATION N° 5

CLE... Eugène - 84 ans - Sexe masculin.
Entré le 7 Mai 1967.

= Antécédents :

1953 : Diabète traité par 20 u. d'Insuline, puis par hypoglycémiants per os et régime.

Artériosclérose. Troubles psychiques, d'ordre sénile.

Dyspnée et orthopnée nocturne.

= Status à l'arrivée, le 7-5-1967, à 17 h. :

- Clinique :

Etat de choc : pâleur, sueurs, marbrures, cyanose, déshydratation, coma stade II, hypotension artérielle, pouls filant. T° : 35°.

- Hémodynamique : T.A. 55/0. Pouls 100/mn. Diurèse : 0.

- Biologie :

Natrémie : 137 mEq/l. Glycémie : 5,80 g/l
Kaliémie : 4,7 mEq/l. Urée s. : 0,56 g/l.
Chlorémie: 101 mEq/l. Protides : 67 g/l.

Ac. lactique : 2,41 mEq/l.
Ac. pyruvique : 0,106 mEq/l.
XL : 1,294 mEq/l.

- E.C.G. : Axe électrique à -100 - q en D3 et VF - Sous-décalage de ST en V1, V2, V3 - T négatif en V4.

- Traitement : 1 flacon de plasma.

= Evolution :

- 18 h. : T.A. 50/o - Pouls 96/mn - Diurèse 0.
Traitement : 1 flacon de plasma.

- 19 h.30 : T.A. 0 - Pouls 0 - Diurèse 100 ml.
Traitement : 1 flacon de sang - 20 u. d'insuline - 0,5 g. Chloromycétine I.M.

- 20 h.30 : Décès.

= Nécropsie : Infarctus frais postérieur du myocarde. Artériosclérose sténosante des artères coronaires. Artériosclérose généralisée. Thrombose pariétale de la carotide interne droite. Oedème, atélectasie et emphysème pulmonaire.

= Commentaires :

Infarctus du myocarde postérieur avec état de choc et insuffisance rénale aiguë chez un diabétique.

o o

OBSERVATION N° 6

MON... Albert - 58 ans - Sexe masculin.
Entré le 8 Mai 1967.

= Antécédents :

- Bronchite asthmatiforme épisodique depuis 1938.
- 1957 : Epididymite tuberculeuse. Epididymectomie en Novembre 1966.
- Février 1966 : Crise pseudo-angineuse.
- 8 Mai 1967 : Engourdissement des deux bras. Sueurs, nausées, épigastralgies, angoisse.

= Status à l'arrivée, le 8-5-1967, à 8 h. :

- Clinique :
  . Etat de choc : sueurs, refroidissement des extrémités, pâleur, pas de cyanose, assourdissement des bruits du coeur, tension artérielle à 110/70, chutant à 90/50. Bradycardie sinusale à 52/mn. T° : 36°2.
  . Emphysème pulmonaire discret.

- Hémodynamique : T.A. 90/70 - Pouls 52/mn - PVC 11,5 - Diurèse +.

- Biologie :
Natrémie : 139 mEq/l. Glycémie : 1,65 g/l.
Kaliémie : 5 mEq/l. Urée s. : 0,34 g/l.
Chlorémie: 109 mEq/l.
GOT : 12 u. GPT : 7 u. LDH : 79 u.
N.F.S. : 5.150.000 G.R.
14.600 G.B.

- E.C.G. : Axe électrique à 60 - Bradycardie sinusale à 54/mn - q en D3 - Sous-décalage de ST en VL et V5 - Sous-décalage de ST et T négatif en V1, V2, V3, V4 - Passage en dissociation auriculo-ventriculaire en V5-V6.

= Evolution :

- 8-5-1967 :
  . Bradycardie sinusale à 20/mn transitoire,

puis à 40/mn.

. L'administration de 0,60 mg d'Isuprel amène une amélioration clinique très nette.

. E.C.G. à 14 h.45 : Bradycardie sinusale avec échappement vagal. Dissociation auriculo-ventriculaire iso-rythmique avec complexes ventriculaires prenant l'aspect de bloc de branche droit. On peut discuter l'origine de cette ectopie ventriculaire spontanée ou induite par l'Isuprel. Apparition d'un Q en D3, VF.

. Arrêt de l'Isuprel et expectative.

. La fréquence cardiaque demeure inférieure à 60/mn. T.A. 110/o. PVC : 9.

- 9-5-1967 :

. E.C.G. à 8 h.40 : Axe électrique à 0 - Dissociation auriculo-ventriculaire iso-rythmique - Aspect de fibrillo-flutter en V2 - qD2, QD3, QVF - T négatif en D2, D3, VR, VF - Aspect de bloc incomplet droit en V1, V2.

. E.C.G. à 15 h.30 : Axe électrique à 60 - Rythme sinusal. q en D2, VF - T aplati en D2, VF.

. Biologie :

Natrémie : 140 mEq/l. Glycémie : 1,07 g/l.
Kaliémie : 4,3 mEq/l.
Chlorémie: 101 mEq/l.
GOT : 146 u. GPT : 60 u. LDH : 636 u.
Diurèse : 1.150 ml/24 h.
Na u. : 5 mEq/l. = 6 mEq/24 h.
K u. : 41 mEq/l. = 45 mEq/24 h.
Cl u. : 27 mEq/l. = 29 mEq/24 h.

- 11-5-1967 :

. Rythme sinusal. Meloena après hypothrombinémie thérapeutique.

. Biologie :

GOT : 25 u. GPT : 16 u. LDH : 602 u.
Diurèse : 1.300 ml/24 h.
Na u. : 15 mEq/24 h.
K u. : 79 mEq/24 h.
Cl u. : 77 mEq/24 h.

- 13-5-1967 :

. Stase pulmonaire. Bradycardie sinusale à 60/mn.

. Biologie :

Natrémie : 136 mEq/l. Diurèse : 2.300 ml/24 h.
Kaliémie : 4,7 mEq/l. Na u. : 57 mEq/24 h.
K u. : 57 mEq/24 h.
Cl u. : 5 mEq/24 h.

- 29-5-1967 :

. E.C.G. : Axe électrique à 0 - Rythme sinusal à 56/mn - q en D2, D3, VF - T négatif en D2, D3, Vf, plat en V6 - Bloc incomplet droit en V1, V2.

= Evolution favorable.

= Commentaires :

Cet infarctus du myocarde postérieur est surtout intéressant sur le plan de l'évolution rythmique: bradycardie sinusale, puis dissociation auriculo-ventriculaire amenant à instituer de l'Isuprel, ce qui provoque l'apparition d'extrasystoles ventriculaires prenant l'aspect de bloc de branche droit, obligeant à l'arrêt de l'Isuprel.

Cette évolution est à rapprocher de celle de l'observation N° 12 où, secondairement, apparaissent une tachycardie et une fibrillation ventriculaire.

L'infarctus du myocarde peut être affirmé sur : la crise angineuse préalable, l'aspect électrocardiographique, l'augmentation des transaminases.

L'état de choc a été modéré, mais certain. On peut en rapprocher l'élévation des LDH. Le retentissement rénal n'a été que celui d'une hyperkaliémie et d'un rapport Na/K inférieur à 1 se normalisant au bout de cinq jours.

o o

OBSERVATION N° 7

JUT... Johan - 76 ans - Sexe masculin.
Entré le 14 Juin 1967.

= Antécédents :

1964 : Fracture du col fémoral. Phlébite. Embolie pulmonaire.

Juin 1965 : Dyspnée d'effort et précordialgies.

14-3-1967 : E.C.G. : Sous-décalage de ST en V4. QRS à 12/100 sec. en V6.
Traitement : Sintrom, Cédilanide, Ségontine.

12-6-1967 : Etat de choc.
E.C.G. : Bloc de branche gauche complet. QRS à 12/100 sec. en précordiales droites. Sous-décalage de ST en D1, D2, V4, V5, V6. Sus-décalage de ST en VR (image en miroir). T négatif en D1, VL.

= Status à l'arrivée, le 14-6-1967, à 10 h. :

- Clinique : Etat de choc : pâleur, sueurs, extrémités froides, T.A. 105/70, pouls 60/mn.

- Hémodynamique : T.A. 105/70 - Pouls 60/mn - PVC 22 - Diurèse 0.

- Biologie :

SaO2 : 83 %	Natrémie : 138 mEq/l.	Glycémie: 1,79 g/l	
pH : 7,40	Kaliémie : 5,4 mEq/l.	Protidémie:69 g/l	
pCO2 : 25,5	Chlorémie: 110 mEq/l.	Urée s. : 4,9 g/l	
CO2T. : 16,1	I.A. : 17,3 mEq/l.	Cholestérolémie : 1,86 g/l.	
B.E. : - 7,5			

GOT : 22 u. GPT : 7 u. LDH : 182 u.
Ac. lactique : 3,36 mEq/l.
Ac. pyruvique : 0,173 mEq/l.
XL : 1,543 mEq/l.

N.F.S. : 4.510.000 G.R. V.S. : 30 - 46
12.200 G.B. Taux de prothrombine : 14 %

- E.C.G. : Axe électrique à + 30 - Bradycardie sinusale à 60/mn - Bloc de branche gauche complet. Diminution de l'amplitude des ondes R en précordiales droites - Troubles de la repolarisation sans changement.

- Traitement immédiat : 1,5 cg chlorhydrate de morphine. 2 mg Isuprel. 40 mg Régitine. 20 u. Insuline. 40 mEq KCl. 1 ml Liquémine.

= Evolution :

Ce traitement amène la sédation immédiate des douleurs, la régression des signes périphériques de choc (refroidissement, sueurs et pâleur), une diminution de la PVC qui passe à 15 cm H2O, une amélioration du pouls qui s'élève à 120/mn, et une baisse passagère de la T.A. qui est à 60/o.

- A 12 h. :
T.A. : 85/o. Pouls 120/mn. PVC : 18. Diurèse: 0.
Volémie : 4.630 ml = 61 ml/kg, soit une baisse de 18,5 % de la normale.
Volume plasmatique : 2.650 ml.
Hématocrite : 47,5 %.
Hématocrite corrigé : 46,5 %.
Hématocrite corporel: 42,8 %.

- A 17 h.50 :
T.A. : 60/o. Pouls 100/mn. PVC : 15. Diurèse: 0.
E.C.G. : sans changement.
Biologie :
SaO2 : 90 % Kaliémie : 4,7 mEq/l.
pH : 7,25
pCO2 : 30
CO2T. : 13,6
B.E. : -13,4
GOT : 130 u. GPT : 90 u.
Ac. lactique : 8,69 mEq/l.
Ac. pyruvique : 0,354 mEq/l.
XL : 4,967 mEq/l.
Traitement : 75 mEq Tham, 200 mg Régitine, 90 mg + 400 mg Wyamine.

- A 18 h.30 :
T.A. : 65/o. Pouls : 96/mn. PVC : 25. Diurèse:160 ml.

SaO2 : 90 %
pH : 7,24
pCO2 : 19
CO2T. : 8,7
B.E. : -17,5

- A 19 h.30 :
T.A. : 65/o. Pouls 92/mn. PVC : 20
Traitement: 20 mg Lasilix, 400 mg Wyamine.

- A 21 h. :
T.A. 65/o. Pouls : 84/mn. PVC : 20. Diurèse : 0.

Le malade fait une arythmie ventriculaire, puis un arrêt cardiaque. Massage cardiaque externe pendant 10 minutes et apport de 75 mEq de Tham. Le malade fait un deuxième arrêt cardiaque par asystole. Un deuxième massage cardiaque externe pendant 30 minutes et l'administration de 2,6 mg d'Isuprel s'avèrent inefficaces.

= Nécropsie :

Calcification et sténose des artères coronaires. Fibrose en foyer du myocarde.

Thrombose fraîche de l'artère coronaire gauche.

Infarctus frais étendu du myocarde, antéro- et postéro-latéral, particulièrement sous-endocardique.

Congestion pulmonaire. Atélectasie pulmonaire. Hémorragies dans les poumons. Embolie graisseuse dans les poumons. Transsudat pleural bilatéral de 1.000 ml.

Congestion et stéatose du foie. Foyers de nécrose centro-lobulaire dans le foie.

Congestion splénique.

Congestion rénale. Artériosclérose des reins. Cicatrices pyélo-néphritiques et vasculaires des reins. Cystite. Hypertrophie prostatique.

Goitre micro et macronodulaire diffus et hyperplasie nodulaire.

Artériosclérose généralisée.

= Commentaires :

Cet infarctus du myocarde avec état de choc

se caractérise :

- Sur le plan hémodynamique, par la discordance entre l'hypotension artérielle relativement modérée à l'arrivée et qui chute secondairement à 60/o, et les signes périphériques, sueurs, pâleur, refroidissement des extrémités et surtout oligo-anurie qui régressent sous traitement vaso-presseur comprenant d'abord un vaso-dilatateur (Isuprel), puis l'association d'un vaso-constricteur (Wyamine) et d'un vaso-dilatateur (Régitine). Par l'association de ce traitement, les conditions hémodynamiques, qui étaient celles d'un état de choc avec hypovolémie, ont pu être rétablies ; la reprise de la diurèse en constitue le meilleur témoin.

- Sur le plan acido-basique, la situation à l'arrivée était celle d'une hypobasémie à 16,1 mEq/l. avec B.E. à -7,5 mEq/l., et d'une hypocapnie associée à 25,5 mm Hg, ce qui amène le pH à 7,40.

On ne peut dire si l'évolution s'est faite dans le sens d'une acidose métabolique compensée par une alcalose respiratoire ou d'une alcalose respiratoire aggravée secondairement d'une acidose métabolique. L'évolution ultérieure s'est faite vers une acidose métabolique avec pH à 7,25, puis 7,24, et B.E. à -13,4, puis -17,5 et hypocapnie à 30 mm Hg, puis 19 mm Hg. Cette évolution plaide en faveur d'une acidose métabolique initiale qui s'aggrave progressivement, tandis que la compensation respiratoire s'avère de moins en moins efficace à corriger le pH. La participation lactique d'emblée notable (XL à 1,543) qui s'aggrave en quelques heures (XL à 4,967) est un argument de plus. Dans le déterminisme de cette acidose lactique, si l'anoxie tissulaire en constitue un facteur, la nécrose centro-lobulaire hépatique en est probablement l'élément dominant. Cette acidose métabolique n'a pu être corrigée malgré l'apport de 150 mEq de Tham.

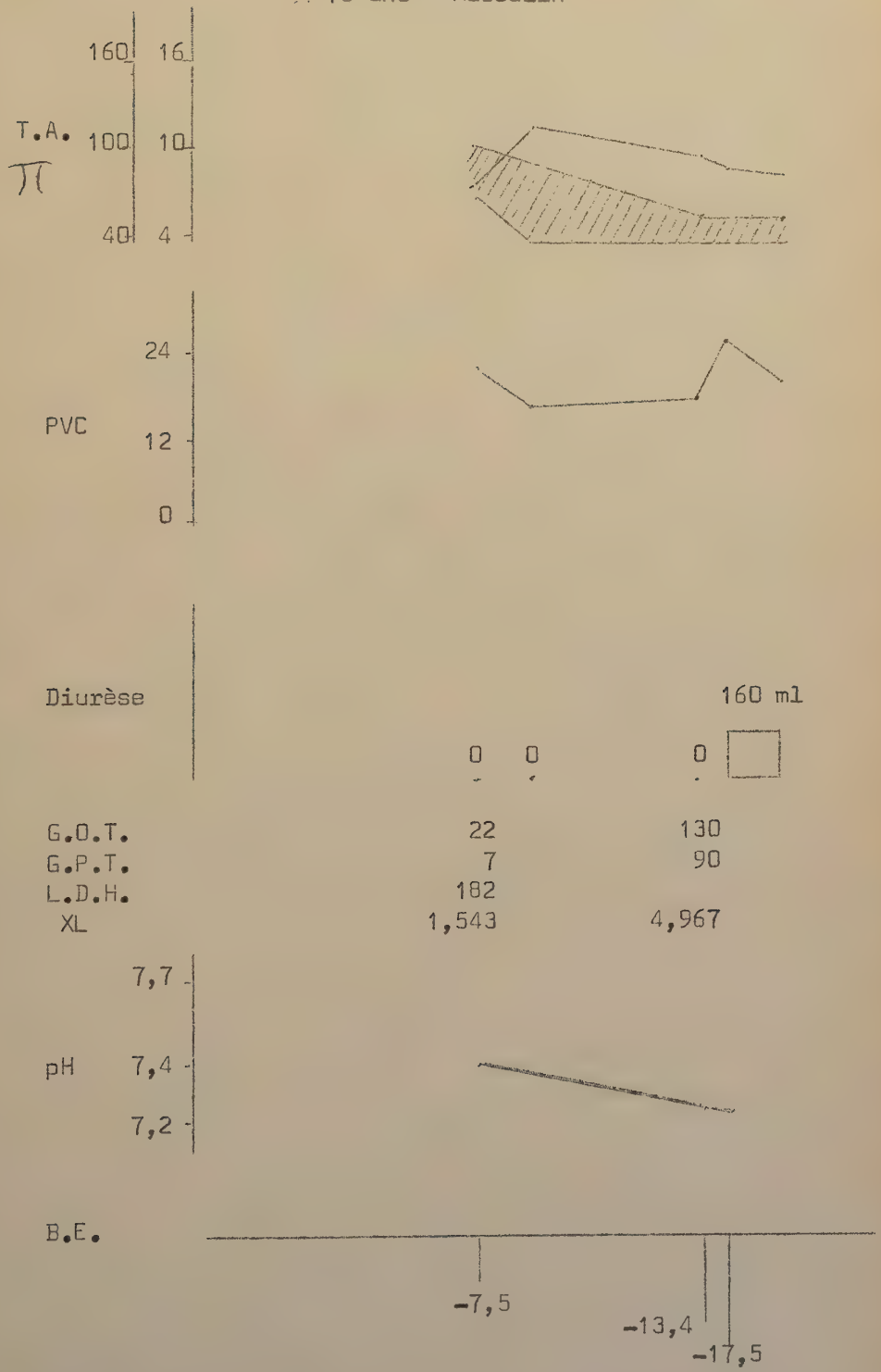
- Sur le plan de la fonction cardiaque, la pression veineuse demeurant élevée à plus de 15 cm. H2O, l'hypoxémie à 83 %, la congestion pulmonaire et l'épanchement pleural bilatéral retrouvés à l'autopsie sont en faveur d'une insuffisance cardiaque con-

congestive.

- Sur le plan électrique, on notera l'étendue des lésions myocardiques antéro- et postéro-septales, et l'évolution des troubles de conduction : bradycardie sinusale avec bloc de branche gauche, arythmie ventriculaire et arrêt cardiaque.

o o

JUT... Johan
76 ans - Masculin



OBSERVATION N° 8
****

MOR... Alexis - 66 ans - Sexe masculin.
Entré le 10 Janvier 1967.

= Antécédents :
1943 : angor.
1960 : Infarctus du myocarde.
1963 : Deuxième infarctus du myocarde.
Depuis 1964 : Crises angineuses. Traitement: anticoagulants et Trinitrine.

= Status à l'arrivée le 10-1-1967, à 12 h.15 :

- Clinique :
Etat de choc : Tension artérielle imprenable, pouls petit et irrégulier, cyanose considérable, extrémités froides, sueurs, marbrures. Pas de troubles de la conscience. T° : 36°2.
Insuffisance ventriculaire gauche : choc de pointe étalé, déplacé à gauche. Assourdissement des bruits du coeur.

- Hémodynamique :
T.A. 0. Pouls 65/mn. PVC : 25. Diurèse : 0.

- Biologie :
SaO2 : 93 % Natrémie : 134 mEq/l. Glycémie : 2,95 g/l
pH : 7,08 Kaliémie : 4,4 mEq/l. Urée s. : 0,33 g/l.
pCO2 : 20 Chlorémie: 97 mEq/l.
CO2T. : 6,6 I.A. : 34,8 mEq/l.
B.E. : - 23
GOT : 210 u. GPT : 54 u. LDH : 455 u.
Ac. lactique : 10,38 mEq/l.
Ac. pyruvique : 0,44 mEq/l.
XL : 5,75 mEq/l.

- E.C.G. : Axe électrique : 90. Bloc auriculo-ventriculaire : PR à 28/100 sec. Bloc de branche gauche complet.

- Traitement immédiat : Intubation (sous Penthotal 1 a., Scoline 1 a.), Massage cardiaque externe. 1 mg Isuprel. 75 mEq Tham. Ventilation

assistée : Fréquence 18/mn; O2 : 4, puis 12 l./mn. Volume courant : 7, puis 15 l/mn.

- E.C.G. : Immédiatement après l'administration d'Isuprel, apparition de nombreuses extrasystoles ventriculaires, sans grande modification du tracé électrique. Puis, apparaissent de grandes ondes de lésion en D2, D3 et VF. ST négatif en VR.

= Evolution :

- 12 h.45 :

T.A. : O. Pouls 92/mn. PVC : 25. Diurèse : O.

E.C.G. : Peu modifié : Axe électrique à 115. Bloc auriculo-ventriculaire. Q en D2, D3, VF. Ondes de lésion en D2, D3, VF. T négatif en VR. Extrasystoles ventriculaires prenant l'aspect de bloc de branche gauche.

Traitement : 1 mg Isuprel.

- 13 h.45 : Arrêt cardiaque. Massage cardiaque externe. Réapparition d'une activité électrique après 2 minutes.

- 14 h. :

T.A. : O. Pouls 92/mn. PVC : 26. Diurèse : O.

E.C.G. : Grandes ondes monomorphes. Bloc auriculo-ventriculaire. Bloc de branche gauche. Extrasystoles ventriculaires polymorphes.

Traitement : 1 a. calcium 10 % en intracardiaque. 75 mEq Tham. 60 mg Wyamine en I.V.

- 14 h.30 :

Hémodynamique : T.A. : O. Pouls : O. PVC : 17,7. Diurèse : O.

Biologie :

Natrémie : 120 mEq/l. SaO2 : 96,5 % Glycémie : 1,90 g/l.
Kaliémie : 4,3 mEq/l. pH : 7,26
Chlorémie : 94 mEq/l. pCO2 : 22 Taux de prothrombine: 38 %
Calcémie : 4,4 mEq/l. CO2 T.: 10,5
B.E.: -15,3

Ponction veineuse : Ac. lactique : 11,8 mEq/l.
Ac. pyruvique : 0,43 mEq/l.
XL : 7,27 mEq/l.

E.C.G. : Grandes ondes de lésion en D2, D3 et VF. Q en D3 et VF. ST négatif profond en D1 et VL. Nombreuses extrasystoles ventriculaires polymorphes.

Traitement : 60 mg Wyamine en I.V.- 105 mg Wyamine dans glucosé à 5 %. 20 mEq KCl. 10 u. Insuline. 1 ml. Liquémine.

- 16 h. :

T.A. : 0. Pouls : 60/mn. PVC : 20. Diurèse : 0.

E.C.G. : Bloc auriculo-ventriculaire complet. Grandes ondes monomorphes.

Le malade fait un deuxième arrêt cardiaque en asystole, qui ne dure que quelques secondes. Traitement : 105 mg. Wyamine dans glucosé 5 %. 1 ml. Liquémine.

- Entre 17 h. et 18 h.30 : Le malade fait deux autres arrêts cardiaques en asystole. La conscience se dégrade progressivement et le malade est en coma stade IV à 17 h.30.

Hémodynamique : T.A.: 0. Pouls : 0. PCV : 21. Diurèse : 0.

Biologie :
SaO2 : 82 %
pH : 7,31
pCO2 : 36,5
CO2 T. : 18,8
B.E. : - 7,2
Ac. lactique : 14,3 mEq/l.
Ac. pyruvique : 0,206 mEq/l.
XL : 12,13 mEq/l.

E.C.G. : Bloc de branche gauche complet. Q en D3, VF, VR. Onde de lésion en D2, D3 et VF. Sous-décalage de ST en D1, VL, V5, V6.

= Nécropsie :

Artériosclérose des coronaires. Artériosclérose sténosante de l'artère coronaire gauche.

Ancien infarctus du myocarde antéro-septal et postérieur.

Thrombose intra-cardiaque en voie de hyalinisation. Embolies de débris athéromateux dans une petite artère coronaire. Fibrose du myocarde.

Hémorragies dans l'épicarde et le myocarde.

Stase et oedème pulmonaire. Atélectasie. Hémorragies dans les poumons. Embolie graisseuse.

Stase du foie. Hyperpigmentation et légère stéatose centro-lobulaire du foie. Signes inflammatoires banaux.

= Commentaires :

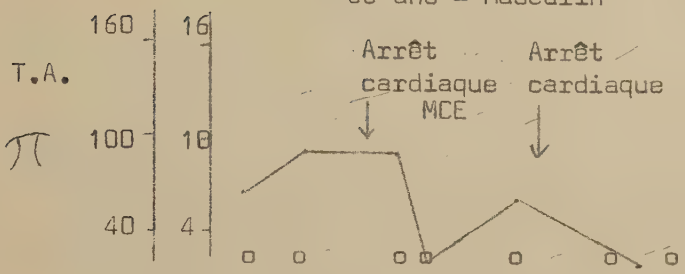
Il faut d'abord souligner que cet état de choc survient chez un malade ayant déjà eu deux infarctus du myocarde : l'un antéro-septal, l'autre postérieur. On ne peut préciser s'il est directement lié à la thrombose intra-cardiaque constatée à l'autopsie, mais l'absence d'autres lésions myocardiques récentes plaide en faveur de cette hypothèse. Les hémorragies épicardiques et myocardiques sont secondaires à l'état de choc, comme cela a fréquemment déjà été observé.

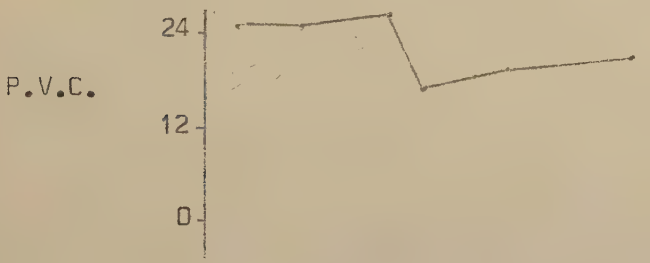
Cet état de choc se caractérise d'emblée par sa gravité.

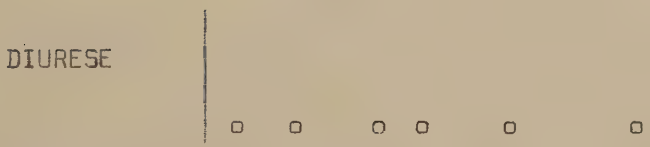
- Sur le plan hémodynamique d'abord, avec une insuffisance circulatoire aiguë qui ne sera jamais récupérée et une acidose métabolique (pH à 7,08) dont la participation lactique majeure (XL à 5,75 à l'arrivée) annonce déjà un pronostic très défavorable. Il faut cependant noter que cette acidose métabolique a pu partiellement être corrigée (pH à 7,26, puis 7,31 ; B.E. à -23, -15,3, -7,2), tandis que l'élévation progressive de l'excess lactate (XL à 5,75, 7,27, 12,13) témoigne d'une anoxie tissulaire progressivement croissante et d'une absence de toute restauration de conditions hémodynamiques favorables.

Cette évolution est à opposer à celle de l'observation N° 1, où la diminution du taux d'excess lactate, dès la restauration de l'état de choc, traduit un "wash-out" de l'acide lactique, témoin de conditions hémodynamiques satisfaisantes. On peut enfin exclure, dans le déterminisme de cette acidose

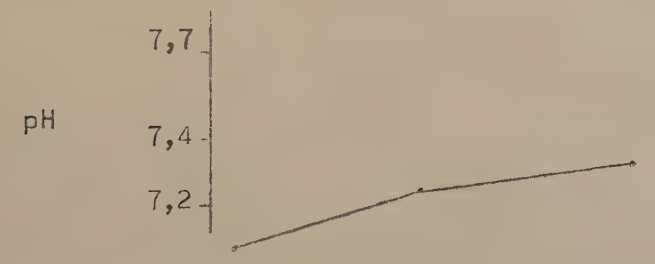
MOR... Alexis
66 ans - Masculin

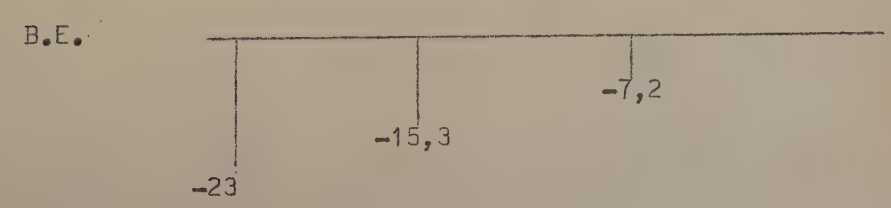






G.O.T.	210		
G.P.T.	54		
L.D.H.	455		
X.L.	5,75	7,27	12,13





lactique, une nécrose centro-lobulaire du foie, l'examen anatomo-pathologique du foie n'ayant montré qu'une stéatose centro-lobulaire sans nécrose.

- Sur le plan de la fonction cardiaque ensuite, l'importance de lésions déjà anciennes, associée à la thrombose intra-cardiaque et aux hémorragies secondaires à l'état de choc, explique l'existence d'une insuffisance ventriculaire gauche, dont témoigne l'élévation de la pression veineuse centrale à 25, et d'un oedème pulmonaire responsable de l'hypoxémie.

- Sur le plan électrique, enfin, le malade présentait à l'arrivée un bloc auriculo-ventriculaire et un bloc de branche gauche complet. L'évolution s'est caractérisée par la succession de quatre arrêts cardiaques en asystole, dont on peut rapprocher l'hypoxémie et l'acidose.

o o

OBSERVATION N° 9

PIL... Rose-Marie
86 ans - Sexe féminin.
Entrée le 4 Août 1968.

= Antécédents :

1965 : Hémiparésie avec ictus.

Depuis 1966 : Douleurs épigastriques et au bras gauche.

= Status à l'arrivée, le 4 Août 1968, à 12 h. :

- Clinique : Etat de choc : refroidissement des extrémités, sueurs, pâleur, cyanose, T.A. : 100/60, pouls 126/mn, dyspnée, tachycardie.

- Hémodynamique : T.A. 100/60, Pouls 126/mn., PVC : 13,4, Diurèse : 0.

- Biologie :
Natrémie : 130 mEq/l. Glycémie : 2,20 g/l.
Kaliémie : 4,7 mEq/l. Urée s. : 0,54 g/l.
Chlorémie: 98 mEq/l.
GOT : 60 u. GPT : 13 u. LDH : 483 u.

- E.C.G. : Axe électrique à +30. Rythme sinusal à 135/mn. q en D3. Sous-décalage de ST en D1, D2, VL, V3, V4, V5, V6.

- Traitement : 80 mEq KCl, 10 u. Insuline, Glucosé 5 %, 0,40 mg Cédilanide, 20 mg Liquémine.

= Evolution :

- 4-8-1968, à 16 h. :

Etat clinique stationnaire.

T.A. : 95/70. Pouls : 128/mn. PVC : 18. Diurèse : 0.

E.C.G. : Axe électrique à +30. Rythme sinusal à 135/mn. q en D3. Sous-décalage de ST en D1, D2, V3, V4, V5, V6. Sus-décalage de ST avec T négatif en D3. T plat en VL, VF.

Traitement : 0,40 mg Cédilanide.

- 4-8-1968, à 21 h. :

T.A. : 70/55. Pouls : 92/mn. PVC : 20. Diurèse : 0.

Traitement : 0,20 mg Cédilanide, 1 mg Isuprel.

- 5-8-1968 :

Clinique : Etat de choc persistant. Tachycardie. Dyspnée. Cyanose.

Biologie :
Natrémie : 130 mEq/l. Glycémie : 1,84 g/l.
Kaliémie : 6,1 mEq/l. Urée s. : 0,73 g/l.
Chlorémie: 101 mEq/l.
GOT : 1.400 u. GPT : 750 u. LDH : 1.890 u.

Hémodynamique :
T.A. : 80/60. Pouls : 84/mn. PVC : 21. Diurèse: 0

Traitement : 0,60 mg Isuprel, 25 mg Edécrine, 0,40 mg Cédilanide.

E.C.G. : Rythme sinusal à 82/mn. Axe électrique à +15. q en D3. Sus-décalage de ST et T négatif en D3. Sous-décalage de ST en D1, VL, V4, V5, V6. Bloc de branche gauche incomplet.

E.C.G. : Rythme sinusal à 94/mn. Axe électrique à -15. Q en D2, D3, VF. Bloc de branche droit complet. Bloc de branche gauche complet.

Décès.

= Commentaires :

Infarctus du myocarde postéro-latéral gauche s'accompagnant d'un état de choc, d'une insuffisance ventriculaire gauche et d'une insuffisance rénale aiguë irréversible. Bloc de branche droit et gauche terminal.

o o

OBSERVATION N° 10

BRA... Louis - 58 ans - Sexe masculin.
Entré le 8 Janvier 1968.

= Antécédents :

- Deux pertes de connaissance brèves, non élucidées, en cinq ans.
- Le 6-1-1968 : syndrome thoracique douloureux très violent, accompagné de dyspnée.
- Le 8-1-1968 : Perte de connaissance et douleurs dorsales.

= Status à l'arrivée, le 8-1-1968, à 9 h. :

- Clinique : Etat de choc : extrémités froides, cyanose, T.A. : 70/o. Coeur inaudible. Diminution de l'amplitude des pouls périphériques. Agitation sans troubles de la conscience. T° : 37°. Emphysème pulmonaire. Polypnée superficielle.

- Hémodynamique : T.A. : 70/o. Pouls : 0. Diurèse : 0.

- Biologie :

SaO2 : 20 % Natrémie : 145 mEq/l. Glycémie: 2,32 g/l.
pH : 7,06 Kaliémie : 4 mEq/l. Urée s. : 0,31 g/l.
pCO2 : 72 Chlorémie :103 mEq/l.
CO2 T.: 21,9 Calcémie : 4,9 mEq/l.
B.E. : -10,3

GOT : 160 u. GPT : 150 u.

Ac. lactique : 8,98 mEq/l.
Ac. pyruvique : 0,117 mEq/l.
XL : 7,743 mEq/l.

- E.C.G. : Bloc auriculo-ventriculaire. Fréquence ventriculaire à 90/mn. Axe électrique à 115. Bloc de branche droit. Bloc de branche gauche. Onde de Pardee en V2, V3, V4. q en D3, VF.

- Traitement : 1 cg de chlorhydrate de morphine en I.V. ; 1 cg de chlorhydrate de morphine en

sous-cutanée ; 150 mEq Tham ; 1 mg Isuprel.
Dès l'admission : massage cardiaque externe, intubation, ventilation assistée par Engström.

= Evolution :

- A 10 h.30 : Fibrillation ventriculaire, nécessitant deux chocs électriques de 200 et 250 watts/sec., puis trois chocs électriques de 250, 300 et 350 watts/sec., amenant un rythme idio-ventriculaire.

On poursuit le massage cardiaque externe. 150 mEq Tham, 240 mEq de bicarbonate de sodium (500 ml de solution à 4,2 %), 1,8 mg Isuprel.

- A 11 h. :

SaO2 : 36 %	Ac. lactique : 12,5 mEq/l.
pH : 7,30	Ac. pyruvique: 0,282 mEq/l.
pCO2 : 64	XL : 11,485 mEq/l.
CO2 T.: 32,5	
B.E. : + 3,2	

- A 12 h.30 : Arrêt cardiaque en asystole.

= Commentaires :

Cet infarctus du myocarde postéro-septal qui évolue déjà depuis 48 heures quand on reçoit le malade se caractérise par une acidose mixte respiratoire et métabolique, avec un pH à 7,06. La composante respiratoire avec hypercapnie à 72 mm Hg et hypoxémie à 20 % traduit, certes, l'importance de la bronchopathie emphysémateuse associée, mais surtout le rôle dépresseur respiratoire de la morphine. La persistance de cette hypoxémie et hypercapnie, malgré la ventilation assistée, traduit une hypoventilation majeure dans laquelle on ne peut faire la part de la bronchopathie et de l'oedème pulmonaire secondaire à l'infarctus. L'acidose métabolique est à composante essentiellement lactique, avec un excess lactate à 7,743 mEq/l à l'arrivée. La progression du taux d'excess lactate traduit l'importance de l'anoxie tissulaire du fait de l'absence de toute condition hémodynamique satisfaisante.

Sur le plan électrique, l'association d'un bloc de branche droit et d'un bloc de branche gauche est à rapprocher de la localisation postéro-septale de l'infarctus.

Enfin, sur le plan hydro-électrolytique, l'hypernatrémie est à mettre sur le compte d'une déshydratation associée.

o o

OBSERVATION N° 11

WOR... Reginald - 67 ans - Sexe masculin.
Entré le 27 Mars 1968.

= Antécédents :

- 1962 : Claudication intermittente, révélant une thrombose de l'artère fémorale droite superficielle. Traitement anticoagulant.
- 1966 : Goutte tophacée.
- 25-3-1968 : Syndrome douloureux aux deux épaules, à prédominance droite. Perte de connaissance psssagère. Toux et expectoration mousseuse et muqueuse. Nausées.

Transaminases normales.
Taux de prothrombine : 5 % (sous anticoagulants).

- 26-3-1968 : Syndrome douloureux persistant. Polypnée. Tachypnée.

GOT : 900 u. GPT : 250 u.
Créatine-kinase : 15,9 u.

= Status à l'arrivée, le 27-3-1968, à 12 h. :

- Clinique :

Etat de choc : pâleur, marbrures, cyanose. Pas de troubles de la conscience. Diminution de l'amplitude des pouls périphériques. T.A. 120/80. Pouls 100/mn. T° : 36°8.

Insuffisance cardiaque droite : Rythme à trois temps. Turgescence jugulaire. Reflux hépato-jugulaire. Hépatomégalie douloureuse.

Encombrement bronchique : Râles bronchiques. Expectoration mousseuse et muco-purulente.

Thrombose du tronc artériel fémoral droit.

- Hémodynamique : T.A. 120/80. Pouls: 100/mn. PVC : 21. Diurèse : 0.

- Biologie :

SaO2 : 85 % Natrémie : 126 mEq/l. Glycémie : 1,44 g/l.
pH : 7,44 Kaliémie : 5,6 mEq/l. Urée s. : 0,96 g/l.
pCO2 : 26 Chlorémie: 102 mEq/l.
CO2T. : 18

B.E. : -4,7
GOT : 3.050 u. GPT : 2.200 u. LDH : 2.150 u.
Ac. lactique : 0,97 mEq/l.
Ac. pyruvique : 0,086 mEq/l.
XL : 0,058 mEq/l.

N.F.S. : 4.200.000 G.R. V.S. : 24 - 56
19.900 G.B. Taux de prothrombine : 6 %.

- E.C.G. : Rythme sinusal à 112/mn.
Axe électrique à 0. Sus-décalage de ST en D2, D3, VF.
Sous-décalage de ST en D1, VL.

- Traitement : Oxygène. Glucosé 5 %.
KCl : 40 mEq. Insuline : 10 u. 1 cg chlorhydrate de morphine. 0,50 mg Strophantine.

= Evolution :

- 27-3-1968, à 18 h. : Etat stationnaire.
Hypotension persistante, malgré le traitement.
Urée sanguine : 1,22 g/l. Glycémie : 1,40 g/l.

- 28-3-1968 :

. Chute tensionnelle réversible sans modification thérapeutique. Diurèse : 0. PVC : 20.
Radiographie thoracique et oesophagienne : aucun signe en faveur d'une dissection aortique.

. Biologie :
SaO2 : 83 % Natrémie : 132 mEq/l, puis 129 mEq/l.
pH : 7,41 Kaliémie : 6,6 mEq/l., puis 5,4 mEq/l.
pCO2 : 31 Chlorémie: 94 mEq/l., puis 95 mEq/l.
CO2T. : 19,9
B.E. : -3,4

Glycémie : 1,26 g/l. Protides : 65 g/l.
Urée sanguine : 1,68 g/l.
Uricémie : 1,67 g/l.
Créatininémie : 71 mg/l.
GOT : 2.000 u. GPT : 1.300 u.
Ac. lactique : 1,28 mEq/l.
Ac. pyruvique : 0,064 mEq/l.
XL : 0,599 mEq/l.

. E.C.G. : sans changement.
. Traitement : 0,25 mg Strophantine.

- 29-3-1968 :

. Biologie :

SaO2 : 93 % Natrémie : 133 mEq/l. Glycémie : 1,32 g/l.
pH : 7,46 Kaliémie : 4,9 mEq/l Urée s. : 1,68 g/l.
pCO2 : 30 Chlorémie: 95 mEq/l. Protides : 68 g/l.
CO2T : 21,7
B.E. : -0,2 Taux de prothrombine : 15 %
GOT : 900 u. GPT : 1.250 u. LDH : 368 u.
Ac. lactique : 0,91 mEq/l.
Ac. pyruvique: 0,056 mEq/l.
XL : 0,313 mEq/l.

. E.C.G. : Axe électrique à 0. Fibrillation auriculaire. Sous-décalage de ST en D1, D2, VL, V6. Sus-décalage de ST en D3.

- 30-3-1968 :

. Rythme sinusal. Galop télédiastolique. Râles de stase aux deux bases.
T.A. 110/70. Pouls 96/mn. PVC : 18.
Diurèse : +.

. Biologie :

Natrémie : 138 mEq/l. Glycémie : 0,84 g/l.
Kaliémie : 5,1 mEq/l. Urée s. : 1,80 g/l.
Chlorémie: 92 mEq/l. Créatininémie : 37 mg/l.
Taux de prothrombine : 28 %
GOT : 520 u. GPT : 390 u. LDH : 340 u.

. E.C.G. : Axe électrique à 0. Rythme sinusal à 96/mn. Sous-décalage de ST en D1, D2, VL, V5, V6.

- 31-3-1968 :

. Biologie :

Natrémie : 140 mEq/l. Glycémie : 1,03 g/l.
Kaliémie : 5,4 mEq/l. Urée s. : 1,41 g/l.
Chlorémie: 96 mEq/l. Taux de prothrombine : 41 %
GOT : 200 u. GPT : 240 u. LDH : 498 u.
Diurèse : 2.200 ml. Urée u. : 30,1 g/24 h.
Na u. : 11 mEq/24 h.
K u. : 70 mEq/24 h.
Cl u. : 18 mEq/24 h.

- 1-4-1968 :

. Etat stationnaire. PVC : 18.
. E.C.G. : sans changement.

. Biologie :
Natrémie : 136 mEq/l. Glycémie : 0,92 g/l.
Kaliémie : 3,9 mEq/l. Urée s. : 1,12 g/l.
Chlorémie: 96 mEq/l.
GOT : 120 u. GPT : 105 u. LDH : 310 u.

- 2-4-1968 :

. E.C.G. : sans changement.

. Biologie :
Natrémie : 134 mEq/l. Glycémie : 0,93 g/l.
Kaliémie : 5,1 mEq/l. Urée s. : 0,79 g/l.
Chlorémie: 99 mEq/l.
Créatininémie : 17 mg/l.
Uricémie : 0,83 g/l.
GOT : 49 u. GPT : 100 u. LDH : 109 u.

. Traitement : 0,20 mg/jour Digoxine
50 mg/jour Edécrine.

- 3-4-1968 :

. Scintigramme pulmonaire normal.

. Biologie :
Natrémie : 142 mEq/l. Glycémie : 0,99 g/l.
Kaliémie : 5,6 mEq/l. Urée s. : 0,49 g/l.
Chlorémie: 96 mEq/l.
GOT : 22 u. GPT : 49 u. LDH : 310 u.

- 9-4-1968 :

. Cathétérisme droit : pas d'hypertension pulmonaire, pression capillaire pulmonaire légèrement augmentée à l'effort.

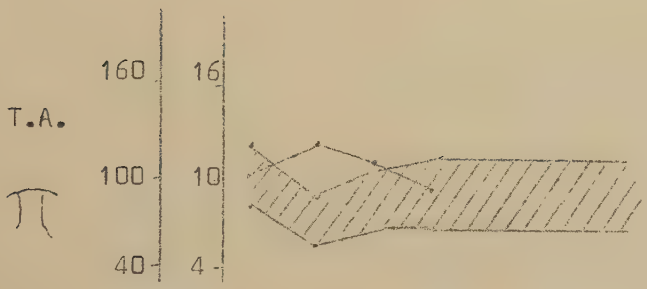
- 10-4-1968 :

. Aortographie : pas de dissection aortique.

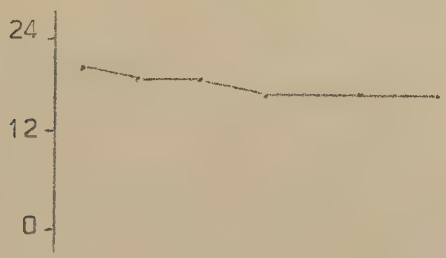
= Evolution favorable.

WOR... Réginald
67 ans - Masculin

T.A.



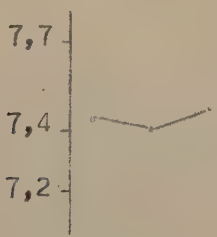
P.V.C.



DIURESE

G.O.T.	3050	2000	900	520	200	120	49
G.P.T.	2200	1300	1250	390	240	105	100
L.D.H.	2150		368	340	498	310	109
X.L.	0,058	0,599	0,313				

pH



B.E.

= Commentaires :

Ce malade a d'abord présenté un problème diagnostique. En effet, les signes d'ischémie sans nécrose à l'E.C.G. rendaient le diagnostic d'infarctus du myocarde non évident. Cependant, l'absence de signes en faveur d'une dissection aortique, attestée par la radiographie thoracique, oesophagienne et surtout l'aortographie, l'absence de tout signe radiographique, électrique, scintigraphique d'embolie pulmonaire, l'évolution des transaminases et des LDH, ainsi que celle de l'E.C.G., l'existence d'une insuffisance ventriculaire gauche modérée mais certaine (galop, tachycardie, râles de stase aux deux bases, Pression veineuse centrale supérieure à 15 cm d'eau) sont, en définitive, en faveur du diagnostic d'infarctus myocardique épicardique ou plutôt endocardique.

L'état de choc est surtout marqué par des signes périphériques, parmi lesquels domine l'anurie, la chute tensionnelle ayant été passagère et modérée. Cet état de choc est attesté par l'évolution des transaminases et des LDH. Cependant, leur élévation considérable met en évidence la part importante de l'artériographie thrombosante du membre inférieur droit associé.

De même, dans le déterminisme de l'insuffisance rénale aiguë, il faut tenir compte, d'une part de l'état de choc, d'autre part de la maladie goutteuse associée. Cependant, la réversibilité remarquable de cette anurie souligne le rôle dominant de l'ischémie.

Sur le plan acido-basique, le malade se présentait à l'arrivée avec un pH à 7,44 et un B.E. à -4,7. Compte tenu de l'évolution qui s'est faite par la suite vers une alcalose respiratoire, on peut dire qu'il s'agit d'une alcalose respiratoire compensant une acidose métabolique modérée.

o o

OBSERVATION N° 12

BUS... Elie - 63 ans - Sexe masculin.
Entré le 22 Janvier 1968.

= Antécédents :

- 1966 : Adénome prostatique opéré.
- Depuis 1967 : Dyspnée d'effort croissante. Cardiomégalie avec débord gauche.
- 1968 : Douleurs angineuses.
  E.C.G. : Axe gauche. Bloc de branche droit incomplet.
  Traitement : Intensain 3 c/jour.
- 16-1-1968 : Syndrome douloureux épigastrique et rétro-sternal, irradiant au bras gauche et récidivant les jours suivants.

= Status à l'arrivée, le 22-1-1968, à 11 h. :

- Clinique :
  Etat de choc : Pâleur. Refroidissement des extrémités. Marbrures. Sueurs. Diminution de l'amplitude des pouls périphériques. T° : 36°3. Cyanose.
  Signes d'insuffisance ventriculaire gauche : dyspnée d'effort, râles de stase aux deux bases.
  Signes d'insuffisance ventriculaire droite : turgescence veineuse. Hépatomégalie débordant d'un travers de doigt le rebord costal.

- Hémodynamique : T.A. 90/60. Pouls 54/mn.

- Biologie :

SaO2 : 95 % Natrémie : 147 mEq/l. Glycémie : 124 g/l.
pH : 7,55 Kaliémie : 4,6 mEq/l. Urée s. : 0,58 g/l.
pCO2 : 23,5 Chlorémie: 105 mEq/l.
CO2T. : 20,7
B.E. : -0,7
GOT : 12 u. GPT : 13 u. LDH : 142 u.

N.F.S. : 4.350.000 G.R.
11.400 G.B.

- E.C.G. : Axe électrique à -15. Rythme sinusal à 54/mn. Bloc de branche droit complet.

q en D3, VF. Sous-décalage de ST en D1, VL, V4, V5, V6, V7, V8.

= Evolution :

- 12 h. : Apparition d'extrasystoles ventriculaires suivies d'une tachycardie ventriculaire, puis d'une fibrillation ventriculaire.

Ponction artérielle :
Ac. lactique : 1,78 mEq/l., Ac. pyruvique : 0,099 mEq/l., XL : 0,732 mEq/l.

Une défibrillation associée à une ventilation assistée au masque et à une oxygénothérapie amène un rythme sinusal avec deux extrasystoles ventriculaires toutes les cinq minutes.

Traitement : 6 ml = 120 mg Liquémine, 60 mEq KCl, 2 g Pronestyl.

- 16 h. : Régression clinique du choc. T.A. 110/60, Pouls 60/mn.

0,5 mg d'Isuprel dans 500 ml de glucosé permet le maintien d'une fréquence cardiaque entre 60 et 70/mn.

E.C.G. : Axe électrique à -15. Rythme sinusal à 75/mn. Bloc de branche droit complet. Bloc de branche gauche complet. Q en D2, D3, VF. Sous-décalage de ST en D1, VL, V1, V2, V3, V4, V5, V6.

- 18 h. : Des salves d'extrasystoles ventriculaires obligent à l'arrêt de l'Isuprel, ce qui amène un rythme nodal entrecoupé d'extrasystoles ventriculaires.

- 23-1-1968 :

. Situation hémodynamique maintenue. T.A. 110/60, Pouls 60/mn, PVC : 14.

. Biologie :
Natrémie : 139 mEq/l. Protides : 73 g/l.
Kaliémie : 4,3 mEq/l. Glycémie : 1,67 g/l.
Chlorémie: 104 mEq/l. Urée s. : 0,68 g/l.

. E.C.G. : Axe électrique à -15. Rythme sinusal à 54/mn. Q en D2, D3, VF. Sus-décalage de ST en D2, D3, VF. Sous-décalage de ST en D1, VL.

QRS à 10/100 sec. en dérivations précordiales droites et gauches. Extrasystoles ventriculaires ayant l'aspect de bloc de branche (une extrasystole sur six complexes en moyenne).

. Traitement : 500 mg de Pronestyl, ce qui diminue la fréquence des extrasystoles.
20 mg Lasilix.
On ajoute : 500 mg Pronestyl, Atropine qui n'augmente pas la fréquence du rythme, 20 mg Lasilix, 500 mg Pronestyl.

- 24-1-1968 :

. Amélioration clinique. Disparition des râles de stase. La PVC reste élevée, à 14 cm H2O.

. Biologie :
Natrémie : 146 mEq/l. Glycémie : 1,35 g/l.
Kaliémie : 4 mEq/l.
Chlorémie: 101 mEq/l.
GOT : 100 u. GPT : 40 u. LDH : 630 u.

. Traitement : 2 g Pronestyl, 6 ml Liquémine, 80 mEq KCl, 50 mg Edécrine.

- 25-1-1968 :

. Biologie :
Natrémie : 139 mEq/l. Urée s. : 0,62 g/l.
Kaliémie : 4,3 mEq/l.
Chlorémie: 98 mEq/l.
GOT : 100 u. GPT : 75 u. LDH : 675 u.

. E.C.G. : Axe électrique à -15. Rythme sinusal à 68/mn. Bloc de branche droit complet. qRS à 10/100 sec. en précordiales gauches. Q en D2, D3, VF. Sus-décalage de ST en D2, D3, VF.

. Traitement : 3 g Pronestyl, 50 mg Edécrine.

- 26-1-1968 :
. Pas d'extrasystoles ventriculaires.
. Biologie : Natrémie : 135 mEq/l.
Kaliémie : 4,3 mEq/l.
Glycémie : 0,99 g/l.
V.S. : 30 - 55.

- 27-1-1968 :
  . P.V.C. : 12 cm H2O.
  . Biologie :

Natrémie : 138 mEq/l. Glycémie : 1,03 g/l.
Kaliémie : 4,6 mEq/l. Urée s. : 0,58 g/l.
Chlorémie: 100 mEq/l.
GOT : 65 u. GPT : 110 u. LDH : 456 u.

  . Traitement : 1 g Pronestyl,
  50 mg Edécrine.

- 28-1-1968 :
  . Biologie : Natrémie : 133 mEq/l.
  Kaliémie : 4,1 mEq/l.
  Chlorémie: 102 mEq/l.

  . E.C.G. : Axe électrique à -15. Rythme sinusal à 86/mn. QRS à 12/100 sec. en dérivations précordiales droites et gauches. Q en D2, D3, VF. Sous-décalage de ST en D1, VL. Sus-décalage de ST en D2, D3.

- 29-1-1968 :
  . Biologie :

Natrémie : 138 mEq/l. Glycémie : 1,08 g/l.
Kaliémie : 5,1 mEq/l. Urée s. : 0,61 g/l.
Chlorémie: 101 mEq/l.
GOT : 38 u. GPT : 65 u. LDH : 283 u.

  . E.C.G. : sans changement.

- 30-1-1968 :
  . Biologie :

Natrémie : 137 mEq/l. Urée s. : 0,64 g/l.
Kaliémie : 5,7 mEq/l.
Chlorémie: 101 mEq/l.

- 31-1-1968 :
  . Biologie : GOT : 28 u. GPT : 53 u.
LDH : 210 u.
  . E.C.G. : sans changement.

- 1-2-1968 :
  . Biologie :

Natrémie : 137 mEq/l. Urée s. : 0,53 g/l.
Kaliémie : 5,4 mEq/l.

= Evolution favorable.

= Commentaires :

Cet infarctus du myocarde postérieur se caractérise :

- Sur le plan hémodynamique, par un état de choc régressant en cinq heures sous Isuprel. Il est attesté par l'élévation des LDH qui atteignent 630 u., et par un retentissement rénal modéré (élévation de l'urée sanguine à 0,60 g/l et hyperkaliémie régressive). L'anoxie tissulaire n'a jamais été importante, comme le prouve le taux d'excess lactate. Cet état de choc s'accompagnait, sur le plan acido-basique, d'une alcalose respiratoire avec un pH à 7,55.

- Sur le plan de la fonction cardiaque, il faut noter un retentissement très modéré, aussi bien à gauche qu'à droite, avec dyspnée, râles de stase aux deux bases, turgescence veineuse et hépatomégalie.

- C'est l'évolution électrique qui est la plus intéressante, avec successivement une bradycardie sinusale, des extrasystoles ventriculaires, une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire régressive après défibrillation avec apparition d'un bloc de branche droit et gauche, puis d'un rythme nodal, tandis que persiste un bloc de branche incomplet droit et gauche. On pourrait évoquer, devant cet infarctus postérieur s'accompagnant d'une bradycardie sinusale et d'un état de choc modéré et régressant facilement sous traitement, une réaction vasovagale, comme cela a été fréquemment décrit dans les infarctus postérieurs. Cependant, l'injection d'atropine qui a été faite une fois n'a pas entraîné une accélération du rythme cardiaque.

- L'apparition d'extrasystoles ventriculaires au cours d'une bradycardie sinusale, dans le déterminisme desquelles de nombreux facteurs peuvent être mis en évidence électro-physiologiquement, a fréquemment été décrite. Ici, un facteur peut être facilement retrouvé : l'administration d'Isuprel, qui a indiscutablement accru la fréquence des extrasystoles ventriculaires déjà existantes. La survenue par

la suite d'une tachycardie, puis d'une bradycardie ventriculaire est en faveur de l'hypothèse d'une augmentation de l'excitabilité ventriculaire favorisée par la tachycardie sinusale. Bien que l'évolution électrique de cet infarctus postérieur ait été en définitive favorable, ce malade aurait valablement bénéficié de la mise en place d'un pacemaker auriculaire ou ventriculaire.

o o

OBSERVATION N° 13

BER... Francis - 46 ans - Sexe masculin.
Entré le 11 Octobre 1968.

= Antécédents :

- 1965 : Infarctus du myocarde antérieur. Depuis cette date : dyspnée d'effort. Traitement anticoagulant.

- 11-10-1968 : Syndrome douloureux rétro-sternal irradiant aux deux bras, s'accompagnent de dyspnée et d'une discrète cyanose. Coeur régulier, pas de galop, pas de frottement péricardique. T.A. : 140/110. Pouls : 76/mn. Pouls périphériques normalement perçus.
GOT : 20 u. GPT : 12 u. Natrémie : 142 mEq/l. Kaliémie : 4,3 mEq/l. Chlorémie : 101 mEq/l. E.C.G. normal. Axe électrique à 60.

- 18-10-1968 : GOT : 11 u. GPT : 9 u. LDH : 160 u.
E.C.G. : Axe électrique à 60. Sous-décalage de ST en D1, VL, V5, V6, V7. qRs à 10/100 sec. en V6, V7.

- 21-10-1968 : E.C.G. : Axe électrique à 0. Bloc auriculo-ventriculaire 2/1. Sous-décalage de ST en D1, VL, V2, V3, V4, V5 et V6. Sus-décalage de ST en D2, D3, VF.

= Status à l'arrivée, le 22-10-1968, à 12 h. :

- Clinique : Crises angineuses répétées. Etat de préchoc : extrémités froides, bradycardie. T.A. 140/60. Conscience normale.

- Hémodynamique : T.A. 125/80. Pouls 60/mn. Diurèse : 870 ml.

- Biologie :
Natrémie : 134 mEq/l.
Kaliémie : 4,2 mEq/l.
Chlorémie: 101 mEq/l.
GOT : 17 u. GPT : 10 u. LDH : 227 u.

- E.C.G. : Axe électrique à 0. Bloc auriculo-ventriculaire 3/1. Q en D3, VF. Sus-décalage de ST en D2, D3, VF. Sous-décalage de ST en D1, VL, V4, V5, V6. qRs à 10/100 sec. en D1, V5, V6.

- Traitement :

. Mise en place d'un pace-maker bipolaire dans le ventricule droit par voie endo-veineuse qui entraîne.

. 0,5 mg d'Isuprel.

. Glucosé 10 %, 60 mEq KCl, Insuline 20 u.

= Evolution :

- A 16 h. : Le pace-maker entraîne. Le malade est sous Isuprel. Le bloc auriculo-ventriculaire 3/1 se transforme en bloc auriculo-ventriculaire 2/1.

- A 18 h. : Le pace-maker n'entraîne plus. Mise en place d'un autre pace-maker à la pointe du ventricule droit qui entraîne. Le malade est sous Isuprel. Arrêt de l'entraînement par pace-maker.

- A 0 h. : Nombreuses extrasystoles ventriculaires. 200 ml Xylocaïne à 2 %. T.A. 120/65. Pouls 60/mn. Diurèse +.

- 23-10-1968 :

. Dyspnée. Stase pulmonaire. Sueurs. Extrémités froides. T.A. 120/80. Pouls 60/mn. PVC : 13. Diurèse : 600 ml. T° : 38°.

. Biologie :
Natrémie : 139 mEq/l. Glycémie : 1,40 g/l.
Kaliémie : 4,1 mEq/l. Urée s. : 0,20 g/l.
Chlorémie: 101 mEq/l.
GOT : 20 u. GPT : 13 u. LDH : 226 u.

. E.C.G. : Axe électrique à -15. Bloc auriculo-ventriculaire 2/1 avec une fréquence ventriculaire à 55/mn. Bloc de branche gauche complet. Mêmes signes d'infarctus.

. L'association Isuprel et Xylocaïne s'avère inefficace. Mise en marche du pace-maker à une fréquence de 70-75/mn, amenant une nette amélioration

clinique et hémodynamique. Traitement anticoagulant par Sintrom. L'interruption du pace-maker à titre d'essai, le soir, donne des complexes ventriculaires à la fréquence de 20/mn.

- 24-10-1968 :

. Etat clinique satisfaisant. T.A. 115/85, Pouls 60/mn, PVC : 9, Diurèse : 525 ml, T° : 37°5.

. Biologie :
Natrémie : 137 mEq/l. Glycémie : 1,15 g/l.
Kaliémie : 4,9 mEq/l.
Chlorémie: 107 mEq/l.
GOT : 17 u. GPT : 12 u. LDH : 190 u.

. Pas d'activité ventriculaire spontanée à l'E.C.G..

. Traitement : 60 mEq KCl, 10 u. Insuline, 100 ml Xylocaïne, 4 ml. Liquémine.

- 25-10-1968 : Arrêt de l'Isuprel.

- 26-10-1968 :

. Rythme sinusal avec bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré. Arrêt de la stimulation électrique.

. Diurèse : 1500 ml/24 h.
Na u. : 25 mEq/24 h. ; K u. : 40 mEq/24 h. ;
Cl u. : 30 mEq/24 h. ; Urée u. : 15 g./24 h.

- 28-10-1968 :

. T.A. 115/85, Pouls 78/mn, PVC : 6, Diurèse : +.

. Biologie :
Natrémie : 145 mEq/l. Glycémie : 0,92 g/l.
Kaliémie : 5,5 mEq/l.
Chlorémie: 105 mEq/l.
GOT : 38 u. GPT : 33 u. LDH : 212 u.

. Rythme sinusal à 88/mn.

. Retrait définitif du pace-maker. Liquémine, Insuline, KCl.

- 30-10-1968 :

. E.C.G. : Rythme sinusal. Persistance d'un sous-décalage de ST en D1, V2, V3, V4, V5, V6.

. Traitement anticoagulant : Sintrom.

= Evolution favorable.

= Commentaires :

Infarctus du myocarde antérieur ancien. Infarctus du myocarde postérieur récent ayant entraîné un bloc auriculo-ventriculaire complet avec état de préchoc, régressif sous Isuprel et pace-maker, avec restauration d'un rythme sinusal en 72 heures.

Cette observation est une excellente illustration de l'intérêt de la mise en place précoce d'un pace-maker dans les cas de bloc auriculo-ventriculaire complet.

o o

OBSERVATION N° 14

DUC... Charles - 74 ans - Sexe masculin.
Entré le 15 Février 1968.

= Antécédents :

- Méningite dans l'enfance.
- 1963 : Dyspnée d'effort et oedème malléolaire. Bronchite asthmatiforme et emphysème.
- 1967 : Aggravation de la dyspnée et tachyarythmie. Douleurs rétro-sternales d'effort et de décubitus. Traitement : Cédilanide et Hygroton.
- 14-2-1968 : Syndrome douloureux thoracique irradiant aux épaules et aux bras.

= Status à l'arrivée, le 15-2-1968, à 18 h. :

- Clinique :

. Etat de choc : Extrémités froides, sueurs profuses, pâleur, cyanose discrète, conscience peu altérée. Pouls périphériques perçus. T.A. 95/40. Pouls 60/mn. T° : 36°5.

. Bigéminisme avec souffle systolique apexien irradiant le long du sternum et un peu vers l'aisselle. Râles de stase aux deux bases pulmonaires.

. Orthopnée. Emphysème. Râles d'encombrement. Expectoration sanguinolente. (Sous anticoagulants, taux de prothrombine à 15 %).

- Hémodynamique : T.A. 95/40, Pouls 60/mn. PVC : 27. Diurèse +.

- Biologie :

Natrémie : 132 mEq/l. Glycémie : 1,45 g/l.
Kaliémie : 3,7 mEq/l. Urée s. : 0,40 g/l.
Chlorémie: 101 mEq/l.
GOT : 22 u. GPT : 12 u.

- E.C.G. : Axe électrique à -15. Rythme sinusal à 60/mn. Bigéminisme. Q en D3. q en D2, VF. Onde de Pardee en D2, D3, VF. Sous-décalage de ST en D1, VL, V2, V3, V4, V5, V6.

- Traitement: Oxygène 2 l/mn. Glucosé. 10 u. Insuline. 120 mEq/KCl. 1 cg chlorhydrate de morphine. 500 mg Xylocaïne qui fait disparaître le bigéminisme.

= Evolution :

- 15-2-1968, à 23 h. :

. E.C.G. : Axe électrique à -15. Disparition du bigéminisme. Fibrillation auriculaire. q en D2, V3, VF. Onde de Pardee en D2, D3, VF.

- 16-2-1968 :

. Pré-oedème pulmonaire dans la matinée. T° : 38°. Oedème pulmonaire à 14 h. Expectoration sanguinolente.

. Biologie :

SaO2 : 84 % Natrémie : 140, puis 135 mEq/l.
pH : 7,42 Kaliémie : 4,9, puis 5,5 mEq/l.
pCO2 : 37 Chlorémie : 98, puis 103 mEq/l.
CO2 T. : 24,4
B.E. : 0
Glycémie : 1,18 g/l.
Urée s. : 0,55 g/l.
Taux de prothrombine : 15 %
GOT : 58 u. GPT : 19 u. LDH : 331 u.

. E.C.G. : Axe électrique à -15. Fibrillo-flutter. Q en D3, VF, q en D2. Sus-décalage de ST en D3, VF. Sous-décalage de ST en D1, VL, V4, V5, V6.

. Traitement : Insuline, Glucosé, KCl. Diminution de la Liquémine de 8 ml à 4 ml. L'oedème pulmonaire, résistant à l'Edécrine 50 mg et morphine, régresse après une saignée de 350 ml.

- A 22 h.30 : Rotation de l'axe électrique qui passe de -15 à +115, et apparition d'un bloc de branche droit complet.

- 17-2-1968 :

. Bradycardie, hypotension, préchoc. Régression sous Isuprel : 1 mg. Le malade a présen-

té la même symptomatologie le 16-2-1968, qui a régressé par la position en décubitus, tête en bas, et qui est attribuable à une réaction vagale.

. Biologie :
Natrémie : 138 mEq/l. Glycémie : 1,40 g/l.
Kaliémie : 7,6 mEq/l. Urée : 0,75 g/l.
Chlorémie : 103 mEq/l.
GOT : 180 u. GPT : 28 u. LDH : 840 u.

. E.C.G. : Axe électrique à +115. Fibrillation auriculaire. Bloc auriculo-ventriculaire avec PR à 28/100. Bloc de branche droit avec qRs à 12/100 sec. Bloc de branche gauche avec qRs à 12/100 sec. Q en D3, VF. Sous-décalage de ST en V5,V6. T négatif en D2, D3, VF.

. Traitement : Poursuite de la Liquémine 4 ml et de l'Edécrine 50 mg.

- 18-2-1968 :

. Normalisation de la PVC sous Edécrine 50 mg. Diurèse +.

. Biologie :
Natrémie : 141, puis 132 mEq/l.
Kaliémie : 4,9, puis 5,5 mEq/l.
Chlorémie : 105 mEq/l.
Glycémie : 0,85 g/l.

. E.C.G. : Rythme sinusal à 95/mn. Axe électrique à -15. Fibrillation auriculaire. Disparition du bloc de branche droit et du bloc de branche gauche. Q en D3, VF. Sous-décalage de ST en D1, V3, V4, V5, V6.

. Traitement : Glucosé, Insuline, KCl, Liquémine, Chloromycétine.

- 19-2-1968 :

. Biologie :
Natrémie : 134 mEq/l. Glycémie : 1,04 g/l.
Kaliémie : 3,7 mEq/l. Urée s. : 1,10 g/l.
Chlorémie: 94 mEq/l.
GOT : 45 u. GPT : 20 u. LDH : 840 u.

. E.C.G. : Axe électrique à -15. Fibrillo-flutter. q en D2, Q en D3, VF. Pas de bloc de branche droit ni de bloc de branche gauche. Sous-décalage de ST en V2, V3, V4, V5, V6.

. Traitement : Glucosé, Insuline, KCl, Liquémine.

- 20-2-1968 :

. Situation hémodynamique correcte. PVC à la limite de la normale.

. Biologie :
Natrémie : 133, puis 136 mEq/l.
Kaliémie : 5,4, puis 4,6 mEq/l.
Chlorémie : 99, puis 106 mEq/l.
Urée s. : 0,88 g/l. Taux de prothrombine : 100 %.

. E.C.G. : sans changement.

. Traitement : Cédilanide pour réduire la fibrillation auriculaire.

- 21-2-1968 :

. Réduction de la tachy-arythmie par la Cédilanide. Mêmes signes E.C.G.

. Biologie :
Natrémie : 133 mEq/l. Glycémie : 1,30 g/l.
Kaliémie : 4,8 mEq/l. Urée s. : 1,01 g/l.
Chlorémie: 94 mEq/l. Créatininémie : 13 mg/l.
GOT : 22 u. GPT : 17 u.

- 23-2-1968 :

. Régression de la tachy-arythmie sous Cédilanide. Persistance d'une stase pulmonaire modérée.

. Biologie :
Natrémie : 132 mEq/l. Glycémie : 0,99 g/l.
Kaliémie : 5,8 mEq/l. Urée s. : 0,86 g/l.
Chlorémie: 98 mEq/l.
GOT : 22 u. GPT : 14 u. LDH : 1.100 u.

. Réduction de la dose de Liquémine en raison d'un hématome du bras.

- 24-2-1968 :

. Biologie :
Natrémie : 129 mEq/l. Glycémie : 0,82 g/l.
Kaliémie : 4,8 mEq/l. Urée s. : 0,78 g/l.
Chlorémie: 95 mEq/l.
GOT : 13 u. GPT : 12 u. LDH : 173 u.

. Arrêt de la Liquémine. Cédilanide et Edécrine.

- 26-2-1968 :

. Diminution de la stase pulmonaire.

. Biologie :
Natrémie : 137 mEq/l. Glycémie : 0,88 g/l.
Kaliémie : 5,8 mEq/l. Urée s. : 1,04 g/l.
Chlorémie: 94 mEq/l.
Taux de prothrombine : 69 %.
GOT : 15 u. GPT : 12 u. LDH : 424 u.
Diurèse : 1.200 ml/24 h.
Na u. : 3,6 mEq/24 h.
K u. : 50 mEq/24 h.
Urée u.: 31 g/24 h.
Clearance uréique/24 h. : 24,8 ml/mn.

. E.C.G. : Axe électrique à -15. Fibrillo-flutter. q en D2, Q en D3, VF. Sous-décalage de ST en D1, V1, V3, V4, V5, V6.

. Traitement : Digitaline et Edécrine.

- 27-2-1968 :

. Vomissements. Oligurie.

. Biologie :
Natrémie : 125, puis 120 mEq/l. Glycémie : 1,07 g/l.
Kaliémie : 5,6, puis 5 mEq/l. Urée s. : 1,16 g/l.
Chlorémie: 96 mEq/l.

. E.C.G. : Axe électrique à -15. Fibrillation auriculaire. Q en D3, VF. qRs à 8/100 sec. en V1, V2, à 10/100 sec. en V6.

. Arrêt de la Cédilanide.

- 28-2-1968 :

. Biologie :
Natrémie : 125 mEq/l. Glycémie : 0,90 g/l.
Kalcémie : 5,9 mEq/l. Urée s. : 1,18 g/l.
Chlorémie: 94 mEq/l.

. Correction de l'hypotonie plasmatique par un apport de 6 g de NaCl.

- 29-2-1968 :

. Fibrillation auriculaire sans tachycardie. Pas de stase pulmonaire. PVC normale.

. Biologie :
Natrémie : 128 mEq/l. Glycémie : 0,85 g/l.
Kaliémie : 6 mEq/l. Urée s. : 0,76 g/l.
Chlorémie: 94 mEq/l.
GOT : 20 u. GPT : 9 u. LDH : 405 u.
Créatininémie : 12 mg/l.
Diurèse : 700 ml/24 h.
Na u. : 8 mEq/24 h.
K u. : 26 mEq/24 h.
Cl.u. : 6 mEq/24 h.
Urée u.: 13 g./24 h.

- 1-3-1968 :

. Stase pulmonaire persistant à gauche.

. Biologie :
Natrémie : 125 mEq/l. Urée s. : 0,54 g/l.
Kaliémie : 4,9 mEq/l.

. E.C.G. : Axe électrique à -15. Fibrillation auriculaire sans tachycardie. q en D2, D3,VF. Sous-décalage de ST persistant en D1, D2, D3, V5, V6.

. Traitement : Digoxine et Edécrine.

= Evolution favorable.

= Commentaires :

Cet infarctus du myocarde postérieur est intéressant à plusieurs titres :

- Sur le plan hémodynamique : l'état de choc attesté cliniquement, malgré une tension artérielle relativement conservée, essentiellement sur l'oligo-anurie et les signes périphériques, et biologiquement, a été facilement régressif par Isuprel. La situation acido-basique était normale. L'association d'une bradycardie et d'une hypotension, au cours de cet infarctus postérieur, entraînant à deux reprises une lipothymie et régressant par Isuprel ou la position de décubitus, fait évoquer une réaction de type vaso-vagal. On ne peut cependant l'affirmer, le malade n'ayant jamais reçu d'atropine.

- Sur le plan électrique : le malade a présenté une intoxication digitalique sur hypokaliémie, avec bigéminisme, régressant par l'apport de KCl. Mais c'est surtout l'évolution rythmique qui est la plus intéressante, avec : une fibrillation auriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire, un bloc de branche droit et un bloc de branche gauche spontanément régressifs. Il faut noter que l'apparition des blocs de branche a coïncidé avec une rotation axiale de -15 à +115, ce qui évoquerait une atteinte de la branche postérieure gauche du faisceau de His.

- Sur le plan de la fonction cardiaque : il existe une insuffisance ventriculaire gauche avec oedème pulmonaire attesté cliniquement, hémodynamiquement par l'élévation de la PVC à 27 cm d'H2O, biologiquement par l'hypoxémie, régressif par Edécrine, saignée et morphine.

- Enfin, sur le plan rénal : le malade a présenté les anomalies du rein cardiaque, comme en atteste l'évolution de la diurèse, de l'urée sanguine et des électrolyturies.

o . o

OBSERVATION N° 15

SEG... Jean - 63 ans - Sexe masculin.
Entré le 9 Juillet 1968.

= Antécédents :

- 1966 : Dyspnée d'effort.
- 9-7-1968 : Nausées, sueurs, brûlures rétrosternales.

= Status à l'arrivée, le 9-7-1968 :

- Clinique : Etat de choc : refroidissement des extrémités. Sueurs. Pâleur. Cyanose. Conscience conservée. T.A. : 95/75. Pouls 60/mn. Pas de diminution de l'amplitude des pouls périphériques. T° : 36°3. Râles de stase aux deux bases.

- Hémodynamique : T.A. 95/75. Pouls 60/mn. PVC : 17. Diurèse +.

- Biologie :
Natrémie : 143 mEq/l. Glycémie : 1,32 g/l.
Kaliémie : 4,4 mEq/l. Urée s. : 0,42 g/l.
Chlorémie: 106 mEq/l.
GOT : 13 u. GPT : 8 u. LDH : 116 u.
N.F.S. : 5.410.000 G.R. - 9.600 G.B.

- E.C.G. : Axe électrique à -15. Bradycardie sinusale à 50/mn. Onde de Pardee en D2, D3, VF. Sous-décalage de ST et T négatif en VL. Sus-décalage en V6, V7.

- Traitement : Isuprel 0,80 mg, Sintrom.

= Evolution :

- 10-7-1968 :

. Biologie :
Natrémie : 142 mEq/l. Glycémie : 1,32 g/l.
Kaliémie : 4,5 mEq/l.
Chlorémie: 104 mEq/l.
GOT : 120 u. GPT : 23 u. LDH : 451 u.
Diurèse : 400 ml/24 h.

Na u. : 26 mEq/24 h.
K u. : 40 mEq/24 h.
Cl u. : 48 mEq/24 h.
Urée u.: 12 g/24 h.

. E.C.G. : Axe électrique à -15. Rythme sinusal à 70/mn. PR normal. Q en D2, D3, VF. Onde de Pardee en D2, D3, VF.

- 11-7-1968 :

. Biologie :

SaO2 : 93 % Natrémie : 138 mEq/l.
pH : 7,48 Kaliémie : 5 mEq/l.
pCO2 : 34 Chlorémie: 102 mEq/l.
CO2T. : 25,9
B.E. : +2,3
GOT : 85 u. GPT : 22 u. LDH : 668 u.

. E.C.G. : Axe électrique à -15. Rythme sinusal à 88/mn. Q en D2, D3, VF. Sus-décalage de ST en D2, D3, VF.

. Arrêt de l'Isuprel.

- 12-7-1968 :

. Hypothermie en rapport avec une phlébite sur le trajet du cathéter de prise de pression veineuse. Changement de cathéter.

. Biologie :
Natrémie : 135 mEq/l.
Kaliémie : 4,9 mEq/l.
Chlorémie: 102 mEq/l.
GOT : 35 u. GPT : 11 u. LDH : 550 u.
Diurèse : 950 ml/24 h.
Na u. : 23 mEq/24 h.
K u. : 56 mEq./24 h.
Cl u. : 161 mEq/24 h.

. E.C.G. : sans changement.

. Traitement : 0,20 mg Cédilanide.

- 13-7-1968 :

. Biologie :

Natrémie : 139 mEq/l.
Kaliémie : 4,7 mEq/l.
Chlorémie: 100 mEq/l.

- 15-7-1968 :

. Biologie :
Natrémie : 134 mEq/l. Urée s. : 0,50 g/l.
Kaliémie : 4,9 mEq/l.
Chlorémie: 98 mEq/l.
GOT : 20 u. GPT : 26 u. LDH : 300 u.

N.F.S. : 5.460.000 G.R. - 11.500 G.B.

. E.C.G. : Diminution de l'amplitude de l'onde de Pardee. q en V6.

- 16-7-1968 :

. Râles de stase aux deux bases pulmonaires.

. Biologie :
Natrémie : 134 mEq/l.
Kaliémie : 6 mEq/l.
Chlorémie: 100 mEq/l.

. E.C.G. : Axe électrique à -15. Rythme sinusal à 88/mn. Q en D2, D3, VF et V6. Sus-décalage de ST en V6.

- 18-7-1968 :

. Râles de stase persistants.
. Traitement : Cédilanide et Lasilix.

= Evolution favorable.

= Commentaires :

Infarctus du myocarde postérieur avec état de choc. Bradycardie sinusale réversible par Isuprel. Alcalose respiratoire. Insuffisance ventriculaire gauche très discrète.

C O N C L U S I O N S

Le choc demeure une complication redoutable de l'infarctus du myocarde. Il est grevé d'une mortalité élevée, même dans les centres de soins coronariens intensifs où les mesures thérapeutiques et les moyens de surveillance les plus perfectionnés sont à disposition. Malgré l'abondance des travaux, il persiste de nombreux désaccords en ce domaine, aussi bien sur le plan physio-pathologique que sur le plan thérapeutique.

Si on entend habituellement par état de choc un syndrome associant une hypotension et une tachycardie, une diminution de l'amplitude du pouls périphérique, une oligo-anurie, des troubles de la conscience et des signes cutanés tels que sudation, pâleur, cyanose et refroidissement des extrémités, ces signes inconstants et non spécifiques, qui sont censés refléter l'effondrement de la perfusion périphérique, masquent en fait la plupart des désordres hémodynamiques secondaires à l'insuffisance mécanique de la pompe cardiaque et à la dysrégulation de la circulation périphérique.

L'exploration hémodynamique du malade en infarctus du myocarde associé à un état de choc ou à une défaillance cardiaque s'avère en effet indispensable pour préciser les conditions hémodynamiques du malade, dépister précocement une défaillance cardiaque, apprécier le degré de l'hypovolémie, enfin et surtout guider les mesures thérapeutiques à prendre. Corroborée par les données cliniques, radiologiques et électrocardiographiques, elle permet de suivre l'évolution

thérapeutique.

Préciser l'équilibre acido-basique, le degré de l'hypoxémie, le retentissement de l'hypoperfusion tissulaire sur le métabolisme anaérobie s'avère tout aussi important.

Le traitement ne peut donc être conduit que sur la seule appréciation clinique. Il convient de suivre le malade aussi bien sur le plan hémodynamique que sur le plan biologique, pour juger des effets thérapeutiques.

Lorsque l'insuffisance cardiaque est au premier plan, on recourt aux digitaliques à action rapide ou à l'Isoprotérénol, qui possède le double avantage d'augmenter les débits cardiaque et coronaire, tout en diminuant les résistances périphériques. Elle est particulièrement indiquée en présence de bradycardie avec diminution du volume systolique. Son administration doit être prudente et faite sous contrôle électrocardiographique continu, étant donné l'hyperexcitabilité qu'elle entraîne. D'autres drogues comme le Glucagon et la Dopamine, actuellement à l'essai, semblent douées de propriétés intéressantes.

Lorsque l'hypovolémie est attestée par la diminution de la pression artérielle pulmonaire diastolique, le traitement vise à améliorer le retour veineux par apport de plasma ou de Dextran, sous contrôle permanent.

La reconnaissance de troubles du rythme implique une correction rapide, soit médicamenteuse, soit par choc électrique.

Les amines vasopressives administrées à faibles doses gardent leur indication lorsque le choc est lié à l'effondrement des résistances périphériques. On donne, dans ces cas, la préférence à la Noradrénaline et au Métaraminol, qui exercent une action inotrope positive bienvenue. En revanche,

leur emploi systématique peut aller à l'encontre du but recherché en augmentant le travail cardiaque.

Enfin, il faudra s'efforcer de corriger rapidement les altérations du milieu intérieur telles qu'acidose, troubles électrolytiques, hypoxémie artérielle, qui peuvent à elles seules compromettre l'évolution.

S'il est vrai que l'application d'un traitement mieux dirigé permet d'améliorer le pronostic, il n'en demeure pas moins que la mortalité par choc dans l'infarctus demeure encore très élevée, comprise entre 60 et 80 %. Aussi faut-il espérer beaucoup des techniques d'assistance circulatoire qui sont actuellement à l'étude, mais dont les premiers résultats sont encourageants.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

Y. BOUVRAIN

B I B L I O G R A P H I E

1 - ABAZA A., FERSZTMAN S.- Les effets de la thérapeutique cortico-stéroïde sur la conduction auriculo-ventriculaire normale et pathologique. - Coeur et Médecine interne, T. VI, N° 2, 175, 1967.

2 - ABEL F.L., WALDHAUSEN J.A.- Respiratory and cardiac effects on venous return.- Am. Heart. J. 78, N° 2, 1969.

3 - ABER C.P., BRUNT P.E., JONES E.W., RICHARDS T.G., SHORT A.R., BERNSTEIN V.- Liver function after myocardial infarctions.- Lancet, N° 7452, 1391, 1966.

4 - ADGEY A.A.J., GEDDES J.S., MULHOLLAND H.C., KEEGAN D.A.F., PANTRIDGE J.F. - Incidence, significance and management of early bradyarrhythmia complicating acute myocardial infarction.- Lancet ii, N. 7578, 1097, 1968.

5 - AGRESS C.M.- Pathogenesis and management of coronary shock.- Geriatrics, 21, 194, 1966.

6 - AGRESS C.M., BINDER M.F.- Cardiogenic shock.- Am. Heart F. 54, N° 3, 458, 1957.

7 - ALLWOOD M.F., GINSBURG J.- Peripheral vascular and other effects of dopamine infusions in man.- Clinical Science 27, 271, 1964.

8 - ARNOLD G., KOSCHE F., MIESSNER E., NIETZERT A., LOCKNER W.- The importance of the perfusion pressure in the coronary arteries for the contractility and the oxygen consumption of the heart.- Pflugers Archiv. 299, 339, 1968.

9 - ASTRUP P., GARBY L., DE VERDIER C.H. - Displacements of the oxyhemoglobin dissociation curve.- Scand. J. Clin. Lab. Investig. 22, 171, 1968.

10 - AUSTIN L., LIVETT B.G., CHUBB I.W.- Biosynthèse de la noradrénaline dans le tissu nerveux sympathique.- Circulation Res. 21 - Suppl. III, 57, 1967.

11 - AXELROD D.R., PITTS R.F.- Effects of hypoxia on renal tubular function.- J. of Applied Physiology, 4, 593, 1952.

12 - AYRES S.M., GRACE W.F.- Inappropriate ventilation and hypoxemia as causes of cardiac arrhythmias.- Am. J. Med. 46, 495, 1969.

13 - BACANER M.J., LIOY F., VISSCHER M.B.- Induced change in heart metabolism as a primary determinant of heart performance.- Am. J. of Physiol. 209, 519, 1965.

14 - BAILEY R.R., ABERNATHY M.H., BEAVEN D.W.- Adrenocortical response to the stress of an acute myocardial infarction.- Lancet, 1, 970, 1967.

15 - BAIRD R.J., LABROSSE C.J., LAJOS T.Z.- Survey of mechanical assistance of the circulation and the present status of left heart bypass.- The Canadian Medical Ass. J. 95, 646, 1966.

16 - BAROIS A., LABROUSSE J.- Massage cardiaque externe.- Réanimation et Médecine d'urgence, 1968.

17 - BEDYNEK M.J.L., WEINSTEIN K.N., KAH R.E., MINTON P.R.- Ventricular tachycardia. Control by intermittent intravenous administration of Lidocaïne hydrochloride.- J.A.M.A. 198, N. 5, 553, 1966.

18 - BELL N.K., SCHEDL H.J., BARTTER F.C.- An explanation for abnormal water retention and hypo-osmolarity in congestive heart failure.- American J. of Medicine 36, 351, 1964.

19 - BELLET S., WASSERMAN F.- Indications and contrindications for use of molar Na lactate.- Circulation 15, 591, 1957.

20 - BELLET S., JEDLICKA J.- Sino ventricular conduction and its relation to sino atrial conduction. - Am. J. Cardiol. 24, 831, 1969.

21 - BENCHIMOL A., STEGALL H.F., MAROKO P.R., GARTLAN J.L., BRENER L.- Aortic flow velocity in man during cardiac arrhytmias measured with the Doppler catheter flowmeter system.- Am. Heart J., 78, N. 5, 649, 1969.

22 - BENESCH R., BENESCH R.E.- Intracellular organic phosphates as regulators of oxygen release by haemoglobin.- Nature, 221, 618, 1969.

23 - BENESCH R.- How do small molecules do great things.- New-Engl. J. of Medicine 280, 1179, 1969.

24 - BERGER E.Y., GALDSTON M., HORWITZ S.A.- The effect of anoxic anoxia on the human Kidney.- J. of Clinical Investig. 28, 648, 1949.

25 - BERGOFSKY E.H., HOLTZMAN S.- A study of the mechanism involved in the pulmonary arterial pressor response to hypoxia.- Circul. Res. 20, 506, 1967.

26 - BEREGOUITCH J., FENIG S., LASSER J., ALLEN D.-

Management of acute myocardial infarction complicated by advanced atrioventricular blok. Role of artificial pacing.- Am. J. of Cardiol. 23, 54, 1969.

27 - BERKOVITZ, MILLER, ITSKOVITZ, BOVEE - Renal function in the isolated perfused Kidney.- Surgery, Gynecology and Obstetrics 127, N. 6, 1968.

28 - BERLINER R.W., BENNETT C.M.- Concentration of urine in the mammalian Kidney.- Am. J. of Medicine, 42, 777, 1967.

29 - BERNSTEIN A., SIMON F., ROTHFELD E.J., ROBINS B., COHEN F.B., KAUFMAN J.G.- Treatment of shock in myocardial infarction.- Am. J. Cardiol. 9, 74, 1962.

30 - BERNE R.M.- Effect of epinephrine and norepinephrine on coronary circulation.- Circ. Res. 6, 644, 1958.

31 - BERNE R.M.- Cardiac nucleotides in hypoxia : possible role in regulation of coronary blood flow.- Am. J. of Physiology 204, 317, 1963.

32 - BERNE R.M., RUBIO R.- Acute coronary occlusion: early changes that induce coronary dilatation and the development of collateral circulation.- Am. J. Cardiol. 24, 776, 1969.

33 - BERNE R.M., RUBIO R.- Factors influencing coronary resistance in the ischemic heart.- Circulation, 39 et 40, Suppl. IV, 1969.

34 - BEUTLER E.- A shift to the left or a shift to the right in the regulation of erythropoïesis.- Blood 33, 496, 1969.

35 - BIGGER J.F., MANDEL W.J.- Effect of lidocaïne on the electrophysiological properties of ventricular muscle and Purkinje fibers.-

Journal of Clinical Investig. 49, 63, 1970.

36 - BILITCH M., COSBY R.S., CAFFERKY E.A.- Ventricular fibrillation and competitive pacing.- New-Engl. J. of Medicine 276, 598, 1967.

37 - BING R.J., RAMOS H.- The role of the heart in shock.- J.A.M.A. 181, 871, 1962.

38 - BING R.J., MARAIST F.M., DAMMANN J.R., DRAPER A., HEIMBECKER R., DALEY R., GERARD R., CALAZEL J.- Effect of strophantus on coronary blood flow and cardiac oxygen consumption of normal and failing human hearts.- Circulation II, 513, 1960.

39 - BIRKENFELD L.W., LEIBMAN J., O'MEARA M.P., EDELMAN I.S.- Total exchangeable Na total exchangeable K and total body water in edematous patients with cirrhosis of the liver and congestive heart failure.- J. of Clinical Investig. 37, 687, 1958.

40 - BIRTCH A.G., ZAKHEIM R.M., JONES L.G., BARGER A.C.- Redistribution of renal blood flow produced by furosemide and ethacrynic acid.- Circulation Res. 21, 869, 1967.

41 - BLEICH H.L., SCHWARTZ W.B.- Tris buffer (Tham). An appraisal of its physiologic effects and clinical use fulness.- New-Engl. J. Med. 274, 782, 1966.

42 - BORDER J.R., GALLO E., SCHENK W.G.- Systemic arterio-venous shunts in patients under severe stress : a common cause of high output cardiac failure ? - Surgery 60, 225, 1966.

43 - BOURASSA M.G., CAMPEAU L., BOIS M.A., RICO O.- The effects of inhalation of 100 % O2 on myocardial lactate metabolism in coronary heart disease.- Am. J. Cardiol. 24, N. 2, 1969.

44 - BOURASSA M.G., CAMPEAU L., BOIS M.A., RICO O.- Myocardial lactate metabolism at rest and during exercise in ischemic heart disease.- Am. J. Cardiol. 23, 771, 1969.

45 - BOURDARIAS J.P., LETAC B.- Technique de surveillance hémodynamique des états de choc.- Revue du Praticien, 1er Septembre 1969, Tome 19, N.22, 7, 3145.

46 - BOURDARIAS J.P., LETAC B.- Techniques de surveillance hémodynamique des états de choc.- Revue du Praticien, Tome XIX, N. 22, 3145, 1969.

47 - BOUVRAIN Y., SLAMA R., TEMKINE J.- Le bloc sino-auriculaire et les maladies du sinus. Réflexions à propos de 63 observations.- Archives des Maladies du Coeur, N. 6, 753, 1967.

48 - BOSDORMENYI E., UTSU F., ENESCU U., BERNSTEIN H., CORDAY E.- Serum enzyme determination in diagnosis of ischemic heart disease. Pitfalls in application.- Postgraduate Medicine 40, 418, 1966.

49 - BRANDFONBRENNER M., GRACEY S., NICE R.- Coronary pressure flow relations. The effect of noradrenaline.- Am. J. of Cardiol. 23, March 1969.

50 - BRAUNWALD E., SOBEL B.E., BRAUNWALD N.S.- Treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia by electrical stimulation of the carotid-sinus nerves.- New-Engl. J. of Medicine 281, N. 16, 885, 1969.

51 - BRAUNWALD E., ROSS J., SONNENBLICK E.- Mechanisms of contraction of the normal and failing heart.- New-Engl. J. of Medicine 277, N. 15, 794, 1967 - N. 16, 853, 1967 - N. 18, 962, 1967 - N. 19, 1012, 1967.

52 - BRAUNWALD E., COVELL J.W., MAROKO P.R., ROSS J.- Effects of drugs and of counter pulsation on

myocardial oxygen consumption.- Circulation, 39 et 40, IV - 220, 1969.

53 - BRISMAN R., BENSON D.W.- Pitfalls in the clinical use of central venous pressure.- Archives of Surgery, 95, 902, 1967.

54 - BREST A.N., SELLER R., ONESTI G., RAMIREZ O., SNARTZ C., MOYER J.H.- Clinical selection of diuretics drugs in the management of cardiac edema.- Am. J. Cardiol. 22, 168, 1968.

55 - BRICKER N.S.- The control of sodium excretion with normal and reduced nephron populations. The preeminence of third factor.- Am. J. Medicine 43, 313, 1967.

56 - BRITMAN N.A., LEVINE H.J.- Contractile element work : a major determinant of myocardial oxygen consumption.- J. of Clinical Investigation 43, 1397, 1964.

57 - BRODER G., WEIL M.H.- Excess lactate : an index of reversibility of shock in human patients.- Science 143, 1457, 1964.

58 - BROWN R.W., HUNT D., SLOMAN J.G. - The natural history of atrio-ventricular conduction defects in acute myocardial infarction.- Am. Heart. J. 78, 460, 1969.

59 - BROGAN E., KOZONIS M.C., OVERY D.C.- Glucagon therapy in heart failure.- Lancet 482, March 8, 1969.

60 - BRUCE R.A., BLACKMON J.R., COBB L.A., DODGE H.J.- Treatment of asystole or heart block during acute infarction with electrode catheter pacing.- Am. Heart J. 69, 460, 1965.

61 - BURCHELL H.B., COWNOLLY D.C., ELLIS F.H.- Indications for and results of implanting cardiac pace makers.- Am. J. Medicine 37, 764, 1964.

62 - BURKE W.M., ASOKAN S.K., MOSCHOS C.B., OLDEWURTEL H.A., REGAN R.J.- Effects of glucose and non glucose infusions on myocardial potassium ion transfers and arrhythmias during ischemia.- Am. J. of Cardiol. 24, 713, 1969.

63 - CAIN S.M.- Effect of pCO2 on the relation of lactate and excess lactate to O2 deficit.- Am. J. of Physiology 214, 1322, 1968.

64 - CALDWELL F.T., ROLF D., WHITE H.L.- Effects of acute hypoxia on renal circulation in man.- J. of Physiology 1, 597, 1949.

65 - CAMERON A.J.U., HUTTON I., HENMURE A.C.P., MURDOCH W.R.- Haemodynamic and metabolic effects of hyperbasic oxygen in myocardial infarction.- Lancet, 15 October 1966, p. 833-837.

66 - CARESS D.L., KISSACK A.S., SLOVIN A.J., STUCKEY J.H.- The effect of respiratory and metabolic acidosis on myocardial contractility.- The J. of Thoracic and Cardio-vascular Surgery 56, N. 4, 1968.

67 - CARVALHO M., VYDEN J.K., BERNSTEIN H., GOLD H., CORDAY E.- Hemodynamic effects of 3-hydroxy-thyramine (dopamine) in experimentally induced shock.- Am. J. Cardiol. 23, 217, 1969.

68 - CANNON A.J., KILLCOYNE M.M.- Ethacrynic acid and Furosemide renal pharmacology and clinical use.- Progress in Cardio-vascular Disease 12, N. 1, 99, 1969.

69 - CAREY J.S., BROWN R.S., MOHR P.A., MONSON D.O., TAO-YAO S., SHOEMAKER W.C.- Cardiovascular function in shock. Responses to volume loading and isopoteterenol infusion.- Circulation, 35, 327, 1967.

70 - CAROLL H.J., FARBER S.J.- The persistence of high body sodium in previously edematous patients with heart disease.- Circulation 24, 626, 1961.

71 - CARROLL H.J., GOTTERER R., ALTSHULER B.- Exchangeable sodium, body potassium and body water in previously edematous cardiac patients. Evidence for osmotic inactivation of cation.- Circulation 32, 185, 1965.

71 - CASE R.B., NASSER M.G., CRAMPTON R.S. - Biochemical aspects of early myocardial ischemia.- Am. J. of Cardiol. 24, 766, 1969.

72 - CASE R.B., BERGLUND E., SARNOFF S.J.- Ventricular function. Quantitative relationship between coronary flow and ventricular function with observations on unilateral failure.- Circulation Res. II, 319, 1954.

73 - CHALLONER D.R.- Mechanisms of oxygen utilisation as related to work function in isolated perfused rat heart.- J. Lab. Clin. Medicine 70, 995, 1967.

74 - CHANUT W.A., CURNISH R.R.- Effect of organic and inorganic phosphates in oxygen equilibrium of human erythrocytes.- Arch. Biochem. 121, 96, 1967.

75 - CHARON P.- Les insuffisances cardiaques aiguës de la fibrillation auriculaire.- La Presse Médicale 77, N. 30, 1071, 1969.

76 - CHAZAN, STENSON, KURLAND - Acidosis of cardiac arrest.- New-Engl. J. of Medicine 278, N. 7, 1968.

77 - CHERRIER F., HUA G., CUILLERE M., SCHMIDT C.- Le cathéter flottant. Ses possibilités d'exploration de la petite circulation.- Coeur et Médecine interne, Tome 8, N. 2, p. 267, 1969.

78 - CHERTOK R.J., HULET W.H., EPSTEIN B.- Effects of cyanide, amytal and DNP on renal Na absorption.- Am. J. of Physiology 211, N. 6, 1966.

79 - CHICHE P., JULLIEN J.L., RIBADEAU-DUMAS J.- Hyperpyrexies aiguës et urgences circulatoires au cours des affections cardio-vasculaires.- Coeur et Médecine interne, T. III, N. 2, p.149, 1964.

80 - CHIDSEY C.A., SONNENBLICK E.H., MORROW A.G., BRAUNWALD E.- Norepinephrine stores and contractile force of papillary muscle from the failing human heart.- Circulation 33, 143, 1966.

81 - CHIDSEY C.A., BRAUNWALD E., MORROW A.G.- Catecholamine excretion and cardiac stors of norepinephrine in congestive heart failure.- Am. J. Medicine 39, 442, 1965.

82 - CHIDSEY C.A., BRAUNWALD E., MORROW A.G., MASON D.T.- Myocardial norepinephrine concentration in man. Effect of Reserpine and of congestive heart failure.- New-Engl. J. of Medicine 269, 653, 1963.

83 - CHURCHILL-DAVIDSON H.C., WYLIE W.D., MILES B.E., DE WARDENER H.E.- The effects of adrenaline, noradrenaline and methedrine on the renal circulation during anesthesia.- Lancet 261, 803, 1951.

84 - CLANCY R.L., CINGOLANI H.E., TAYLOR R.R., GRAHAM T.P., GILMORE J.P.- Influence of sodium bicarbonate on myocardial performance.- Am. J. Physiol. 212, 917, 1967.

85 - COBBOLD A.F., GINSBURG J., PATON A.- Circulatory, respiratory and metabolic responses to isopropyl noradrenaline in man.- J. Physiol. 151, 539, 1960.

86 - COHEN D.B., DOCTOR L., PICK A.- The significance of atrio-ventricular block complicating acute myocardial infarction.- Am. Heart J. 55, 215, 1958.

86 - COHN J.N., LURIA M.H. - Studies in clinical shock and hypotension. II- Hemodynamic effects of norepinephrine and angiotensin.- J. Clin. Investig. 44, 1494, 1965.

87 - COHN J.N., LURIA M.H., DADDARIO R.C., TRISTANI F.E.- Studies in clinical shock and hypotension. V- Hemodynamic effects of dextran.- Circulation, 35, 316, 1967.

88 - COHN J.N., TRISTANI F.E., KHATRI I.M.- Studies in clinical shock and hypotension. VI- Relationship between left and right ventricular function.- J. of Clinical Investigation, 48, 2008, 1969.

89- COHN J.N.- Blood pressure measurement in shock.- J.A.M.A., 199, N. 13, 972, 1967.

90 - COHN J.N., KHATRI I.M., TRISTANI F.E.- Left and right ventricular filling pressures in clinical shock.- Annals of Internal Medicine 68, 1153, 1968.

91 - COHN J.N., TRISTANI F.E.- Cardiac and peripheral vascular effects of digitalis in cardiogenic shock.- Circulation, 35 et 36, II, 88, 1967.

92 - COHN J.N., TRISTANI F.E., KHATRI I.M.- Cardiac and peripheral vascular effects of digitalis in clinical cardiogenic shock.- Am. Heart J. 78, N. 3, 1969.

93 - COHN J.N.- Myocardial infarction shock revisited.- Am. Heart J. 74, N. 1, 1967.

94 - CONN H.L., LUCHI R.J.- Some cellular and metabolic considerations relating to the action of

guinidine as a prototype anti-arythmic agent.- Am. J. Medicine 37, 685, 1964.

95 - CONOLLY C.K., WILLS M.R.- Plasma cortisol level in heart failure.- British Medical Journal 2, 25, 1967.

96 - CORDAY E., LILLEHEI R.C.- Pressor agents in cardiogenic shock.- Am. J. Cardiol. 23, N. 6,1969.

97 - CORDAY E., WILLIAMS J.H.- Effect of shock and of vasopressor drugs on the regional circulation of the brain, heart, Kidney and liver.- Am. J. of Medicine 29, 228, 1960.

98 - COSTER, DENOLIN, MASSIN, DEGRE - Evolution des acidoses lactique et pyruvique au cours de l'effort musculaire et leur relation avec la dette d'oxygène.- Journées de Réanimation neuro-respiratoire, 1966.

99 - COUMEL Ph., WAYNBERGER M., SLAMA R., BOUVRAIN Y.- L'enregistrement de l'activité électrique du faisceau de His. Etude préliminaire : application à l'étude des blocs auriculo-ventriculaires.- La Presse Médicale 78, N. 8, 365, 1970.

100 - COUMEL Ph., BRUNET J.P., FABIATO A., SAUMONT R.- Période vulnérable et fibrillation ventriculaire.- Semaine des Hôpitaux 48, 2760, 1965.

101 - COVELL J.W., POOL P.E., BRAUNWALD E.- Effects of acutely induced ischemic heart failure on myocardial high energy phosphate stores.- Proc. of the Society Experimental Biology and Medicine 124, 126, 1967.

102 - COVELL J.W., CHIDSEY C.A., BRAUNWALD E.- Reduction of the cardiac response to postganglionic sympathetic nerve stimulation in experimental heart failure.- Circulation Res. 19, 51, 1966.

103 - CRONIN R.F.P., ZSOSTER T.- Hemodynamic effects of rapid digitalisation in experimental cardiogenic shock.- Am. Heart Journal 69, 233, 1965.

104 - DAMATO A.N. - Diphenylhydantoin : pharmacological and clinical use.- Progressin cardiovascular diseases 12, N. 1, 1, 1969.

105 - DANIELL H.B., BAGWELL E.E., WALTON R.P.- Limitation of myocardial function by reduced coronary blood flow during isoproterenol action.- Circulation Res. 21, 85, 1967.

106 - DANTZIG R., ALPERN H., SWAN H.T.C.- The significance of atrial rate in patients with atrioventricular conduction abnormalities complicating acute myocardial infarction.- Am. J. of Cardiol. 24, 707, 1969.

107 - DAVID Ph., BOURDARIAS J.P., DURANA J.- Mesure des débits circulatoires.- Problèmes actuels de Réanimation. Arnette, Paris, 1968.

108 - DARBY T.D., ALDINGER E.E., GADSDEN R.H., THROWER W.B.- Effects of metabolic acidosis on ventricular isometric systolic tension and the response to epinephrine and levarterenol.- Circulation Res. 8, 1242, 1960.

109 - DAVIDOU M., GAVRILOVITCH L., MROCZEK W., FINNERTY F.A.- Relation of extra cellular fluid volume to arterial pressure during drug induced salivresis.- Circulation 40, N. 3, 1969.

110 - DAVIS J.O.- Adrenocortical and renal hormonal function in experimental cardiac failure.- Circulation 25, 1002, 1962.

111 - DAVIS J.O.- Mechanisms of salt and water retention in congestive heart failure.- Am. J. Medicine 29, 486, 1960.

112 - DAY S.B., JOHNSON J.A.- Pressure flow relationship in the isolated perfused rabbit heart.- Amer. J. Physiol. 196, 1289, 1959.

113 - DE BOER A.- Body fluid compartment changes following large volume hemodilution.- Arch. of Surgery 98, N. 5, 1969.

114 - DE FRANCIS N., GIORDANO R.P.- Permanent epicardial atrial pacing in the treatment of refractory ventricular tachycardia.- Am. J. Cardiol. 22, 742, 1968.

115 - DEROT, ASSAN, ROSSELIN, REYNIER, TCHOBROUTSKY - L'acidose lactique.- La Presse Médicale 73, 22, 1269, 1965.

116 - DESSERTENNE F., COUMEL Ph., FABIATO A.- Fibrillation ventriculaire et torsades de pointe.- La Presse Médicale 77, N. 6, 193, 1969.

117 - DESSERTENNE F.- La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables.- Archives des Maladies du Coeur, N. 2, 263, 1966.

118 - DEGEORGES M.- L'intoxication digitalique.- Coeur et Médecine interne II, N. 3, 365, 1963.

119 - DE VERDIER C.H., GARBY L., HIELM M.- Regulation of oxygen transport.- New-Engl. J. of Medicine 280, 1360, 1969.

120 - DIETZMAN R.H., LYONS G.W., BLOCH J.H., LILLEHEI R.C.- Relation of cardiac work to survival in cardiogenic shock in dogs.- J.A.M.A. 199, N. 11, 161, 1967.

121 - DIETZMAN R.H., LILLEHEI R.C.- The treatment of cardiogenic shock. I- The use of corticosteroïdes in the treatment of cardiogenic shock.- Am. Heart J. 75, 274, 1968.

122 - DIETZMAN R.H., BLOCH J.H., LILLEHEI R.C.- The

role of steroïds as vasodilators in cardiogenic shock.- Am. J. Cardiol. 21, 96, 1968.

123 - DIETZMAN R.H., LILLEHEI R.C.- The treatment of cardiogenic shock. The use of phenoxybenzamine and chlorpromazine.- Am. Heart J. 75, 136, 1968.

124 - DODGE H.T., BAXLEY W.A.- Hemodynamic aspects of heart failure.- Am. J. of Cardiol. 22, 24, 1968.

125 - DOMENET J.G., EVANS D.W., STEPHENSON H.- Anticoagulants in congestive heart failure.- British Medical J. 2, 866, 1966.

126 - DONLON J.V., YO P.W.- Cardio-vascular response of hypoxic myocardium to acetyl strophaitidin.- Am. Heart J. 78, N. 2, 1969.

127 - DONG, STINSON, SHUMWAY - The ventricular fibrillation treshold in respiratory acidosis and alcalosis.- Surgery 61, N. 4, 1967.

128 - DORRA M.- Eléments d'électrophysiologie myocardique. Application à l'électro-cardiographie clinique.- Coeur et Médecine interne, Tome IV, N. 4, 479, 1965.

129 - DORRA M.- Physio-pathologie myocardique : Le bloc excitation-contraction.- La Presse Médicale 76, N. 42, 2007, 1968 et 76, N. 43, 2053, 1968.

130 - DORRA M., WAYNBERGER M., LORENTE P.- Les inefficacités cardiaques (auriculaires et ventriculaires) après défibrillation par choc électrique externe.- La Revue Médicale 78, N. 2, 65, 1970.

131 - DOWNING S.E., TALNER N.S., GARDNER T.H.- Cardio-vascular responses to metabolic acidosis.- Am. J. of Physiology 208, 237, 1965.

132 - DOWNING S.E., TALNER N.S., GARDNER T.H.- Influences of hypoxemia and acidemia on left ventricular function.- Am. J. of Physiology, 210, 1327, 1966.

133 - DUFF J.H., GROVES A.C., Mc LEAN A.P.H., LAPOINTE R., Mc LEAN L.D.- Defective O2 consumption in septic shock.- Surgery, Gynecology and Obstetrics 128, N. 5, 1969.

134 - DUPONT B., FLENSTED-JENSEN E., SANDOE E.- The long term prognosis for patients ressuscitated after cardiac arrest.- Am. Heart J. 78, N. 4, 444, 1969.

135 - ECKEL R., ECKSTEIN R.W., STROUD M., PRITCHARD W.H.- Effects of over and underperfusion upon coronary arterial blood flow.- Federation Proceedings 8, 38, 1949.

136 - ECKENSHOFF J.E., HAFKRENSCHIEL J.H., LANDMESSER C.M.- The coronary circulation in the dog.- Am. J. of Physiol. 142, 582, 1947.

137 - ECKSTEIN J.W., WENDLING M.G., ABBOUD F.M.- Forearm responses to stimulation of adrenergic receptors.- J. of Clinical Investigation 44, 1151, 1965.

138 - EDELMAN I.S., LEIBMAN J., O'MEARA M.P., BIRKENFELD L.W.- Interrelations between serum Na concentration, serum osmolarity and total exchangeable Na, total exchangeable K and total body water.- J. of Clinical Investig. 37, 1236, 1958.

139 - EDDY J.D., SINGH S.P.- Nursing posture after acute myocardial infarction.- Lancet, N. 7635, ii, 1378, 1969.

140 - EDHAG O.- Long term cardiac pacing. Experience

of fixed rate, pacing with an endocardial electrode in 260 patients.- Acta Medica Scandinavica, Suppl. 502, 1969.

141 - EDWARDS M.J., NOVY M.J., WALTERS C.L., METCALFE J.- Improved oxygen release : an adaptation of mature red cells to hypoxia.- The J. of Clinical Investig. 47, 1851, 1968.

142 - EICHNA L.W.- The treatment of cardiogenic shock the use of isoproterenol in cardiogenic shock.- Am. Heart J. 74, 848, 1967.

143 - ELIOT R.S., BRATT G.- The paradox of myocardial ischemia and necrosis in young women with normal coronary arteriograms. Relation to abnormal HbO2 dissociation.- Am. J. of Cardiol. 23, 1969.

144 - ELKINTON R., HUTCH E.J.- Betaadrenergic receptor blockade.- Annals of Internal Medicine 67, 1333, 1967.

145 - ENDE N.- Infarction of the bowel in cardiac failure.- New-Engl. J. of Medicine 258, 879, 1958.

146 - ENRICO J.F., PERRET Cl.- L'emploi de l'isoprénaline dans le collapsus cardio-vasculaire.- Cardiologia 50, 246, 1967.

147 - ESCHER D.J.W.- The treatment of tachyarrhyth - mias by artificial cardiac pacing.- Am. Heart Journal 76, 829, 1969.

148 - ESPINER E.A., JAGGER P.I., TUCCI J.R., LAULER D.P.- Effect of acute diuresis on aldosterone secretion in edematous patients.- New-Engl. J. of Medicine 280, 1141, 1969.

149 - EVEN P., DUROUX P., ROBILLARD M.- Traitement de l'oedème aigu du poumon.- Revue du Praticien, Tome 19, N. 33, 4855, 1969.

150 - EPSTEIN S.E., STAMPFER M., BEISER G.D. - Role of the capacitance and resistance vessels in vaso-vagal syncope.- Circulation 37, 524,1968.

151 - FAIRHURST A.S., PALOS D.A., JEWDEN D.T.- Uptake of calcium by glycerinated cardiac slices.- Circul. Res. 21, N. 4, 1967.

152 - FAM W.M., Mc GREGOR M.- Effect of coronary vasodilatation drugs on retrograde flow in areas of chronic myocardial ischemia.- Circulation Res. 15, 355, 1964.

153 - FAM W.M., Mc GREGOR M.- Pressure flow relationships in the coronary circulation.- Circulation Res. 25, 293, 1969.

154 - FANTINI F., SCARPELLI P.T.- Hemodynamic alterations in acute myocardial infarction with shock.- Am. Heart J. 78, 834, 1969.

155 - FEIGL E.O.- Sympathetic control of coronary circulation.- Circulation Res. 20, 262, 1967.

156 - FEARON R.E.- Comparison of norepinephrine and isoproterenol in experimental coronary shock. Observations on the effects of dextran infusion.- Am. Heart J., 75, 634, 1968.

157 - FINE J.- Shock blood volume versus central venous pressure.- New-Engl. J. of Medicine 279, 1172, 1968.

158 - GRAENSPAN K.- Potassium. Potentiel d'action monophasique. E.C.G.- Conduction. Troubles du rythme.- Actualités nouvelles en Pathologie cardio-vasculaire 8, N. 5, 1966.

159 - FISHBACK M.E., BURNETT L., SCHER A.M.- Autoregulation of coronary blood flow in the dog heart.- Clinical Research 7, 60, 1959.

160 - FISHER V.J., MARTINO R.A., HARRIS R.S., KAUALER F.- Coronary flow as an independent determinant of myocardial contractile force.- Am. J. of Physiol. 217, 1127, 1969.

161 - FRANCOIS G., POGGI L., SERRADIMIGNI A.- Le rein cardiaque.- Coeur et Médecine interne, Tome V, N. 2, 165, 1966.

162 - FREIS Ed., SCHNAFER H.W., JOHNSON R.L., SCHREINER G.E.- Hemodynamic alterations in acute myocardial infarction : I- Cardiac output, mean arterial pressure, total peripheral resistances, central and total blood volumes, venous pressure and average circulation time.- J. Clin. Investig. 31, 131, 1952.

163 - FRIEDBERG H.D., SCHAMROTH L.- The Wenckeback phenomenon in left bundle branch block.- Am. J. Cardiol. 24 October 1969, p. 591.

164 - FRIEDBERG C.K., COHEN H., DONOSO E.- Factors in prognosis of heart block complicating acute myocardial infarction.- Circulation, 36 et 37, Suppl. II, 1967.

165 - FRIEDBERG C.K.- Cardiogenic shock inacute myocardial infarction.- Circulation 23, N. 3, 325, 1961.

166 - FRIEDLER R.M., BELLEAU L.J., MARTINO J.A., EARLEY L.E.- Hemodynamically induced natriuresis in the presence of sodium retention resulting from constriction of the thoracic inferior vena cava.- The J. of Lab. and Clin. Medicine 69, 565, 1967.

167 - GALBRAITH B.T.- Lower nephron nephrosis associated with prolonged shock from ventricular tachycardia.- Am. Heart J. 42, II, 766, 1951.

168 - GAZES P.C., RICHARDSON J.A., WOODS E.P.- Plasma catecholamine concentrations in myocardial infarction and angina pectoris.- Circulation 19, 657, 1959.

169 - GEFFEN L.B.- Noradrenaline storage release and inactivity in sympathetic nerves.- Circulation Res. 21 - Suppl. III, 57, 1967.

170 - GEORGE M., GREENWOOD T.W. - Relation between bradycardia and the site of myocardial infarction.- Lancet, 7 October 1967, p. 739.

171 - GELET T.R., ALTSCHOLD R.A., WEISSLER A.M.- Effects of acidosis on the performance and metabolism of the anoxic heart.- Circulation, 39 et 40, Suppl. IV, 60, 1969.

172 - GENEST J., GRANGER R.P., CHAMPLAIN J., BOUCHER R.- Endocrine factors in congestive heart failure.- Am. J. Cardiol. 22, 35, 1968.

173 - GEORGE M.K., GEORGE W.D., SMITH J.P., GORDON F.T., BAIRD E.E., MILLS G.C.- Changes in serum calcium, serum phosphates and red cell phosphates during hyperventilation.- New-Engl. J. Med. 270, 726, 1964.

174 - GIBBS C.L.- Role of catecholamines in heat production in the myocardium.- Circulation Res., III, 223, 20 et 21, 1967.

175 - GILSTON A.- Clinical and biochemical aspects of cardiac resuscitation.- Lancet, 20 Novembre 1965, ii, p. 1039.

176 - GIANELLY R., VON DER GROEBEN J.D., SPIUK A.P., HARRISON D.S. - Effect of lidocaïne on ventricular arrhythmias in coronary heart disease.- New-Engl. J. Medicine 277, 1215, 1967.

177 - GIFFORD R.H., FEINSTEIN A.R.- A critic of methodology in studies of anticoagulant

therapy for acute myocardial infarction.- New-Engl. J. of Medicine 280, N. 7, 351, 1969.

178 - GIBSON D., SOWTON E.- The use of beta-adrenergic receptor blocking drugs in dysrhythmias.- Progress in Cardiovascular Diseases 12, N. 1, 1969.

179 - GILBERT C.A., LEE A.B., SPRINGFIELD W.T., STEVENS P.M., WARREN B.H.- Sodium and water excretion and renal hemodynamic during lower body negative pressure.- J. of Applied Physiology 21, N. 6, 1966.

180 - GLEASON N.L., BRAUNWALD E.- Studies on the first derivative of the ventricular pressure pulse in man.- Journal of Clinical Investig. 41, 80, 1962.

181 - SONNENBLICK E.H.- Glucagon. Its enhancement of cardiac performance in the cat and dog and persistance of its inotropic action despite betareceptor blockade with propranolol.- Circulation Res. 22, 789, 1968.

182 - GOULD L., ZAHIR M., SHARIFF M., GIULANI M.G.- Treatment of cardiac arrhythmias with phentolamine.- Am. Heart J. 78, N. 2, 1969.

183 - GOULD L.- Phentolamine.- Am. Heart J. 78, N. 2, 1969.

184 - GOLDBERG L.I.- Use of sympathomimetic amines in heart failure.- Am. J. Cardiol. 22, 177, 1968.

185 - GOLDBERG L.I., TALLEY R.C., Mc NAY J.L.- The potential role of dopamine in the treatment of shock.- Progress in Cardio-vascular Diseases 12, N. 1, 40, 1969.

186 - GOODALL Mc. C., ALTON H.- Dopamine replacement and metabolism in sympathetic nerve and adre-

nal medullary depletions after prolonged thermal injury.- The J. of Clinical Investig. 48, 1961, 1969.

187 - GOLDSCHLAGER N., ROBIN E., COWAN C.M., LEB G., BING R.J.- The effect of glucagon on the coronary circulation in man.- Circulation 40, 829, 1969.

188 - GOURGON R., MOTTE G., FABIATO A., CHRISTELER P.- Le choc cardiogénique.- Revue du Praticien, Tome XIX, N. 22, 3179, 1969.

189 - GOTSMAN M.S., BECK W., PILLER G.W., BOSMAN S. C.W., BARNARD C.N., SCHRIRE U.- Modified technique for long term endocardial pace making.- British Heart Journal, 3 December 1966, 2, 1357.

190 - GORDON A.J., VAGUEIRO M.C., BAROLD S.S.- Endocardial electrograms from pace maker catheters. - Circulation 38, N. 1, July 1968.

191 - GOULON M., MERCIER J.N., BAROIS A., AMSTUTZ Ph.- Les signes cardio-vasculaires de l'hypokaliémie.- Coeur et Médecine interne, Tome III, N. I, 19, 1964.

192 - GOLDBERG L.I., Mc DONALD R.H., ZIMMERMAN A.M.- Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure.- New-Engl. J. of Medicine 269, 1060, 1963.

193 - GORLIN R.- Evaluation of myocardial metabolism in ischemic heart disease.- Circulation, 39 et 40, IV, 155, 1969.

194 - GROSSI, PRYTZ, ROUSSELOT - Metabolic buffers in hepatic failure.- Surgery 64, N. 5, 1968.

195 - GOETZ R.H., JALLAH E.M., GOETZ V.M.- Circulatory dynamics of paired pacing in hypovolemic and cardiogenic shock.- Am. Heart J., 73,506, 1967.

196 - GOLDFARB D.- Mechanical circulatory assistance in the treatment of cardiac failure.- Progress in Cardio-vascular Diseases 12, N.3, 221, 1969.

197 - GREEN R.D., LEWIS R.N., NICKERSON N.D., HELLER A.L.- Blood flow, peripheral resistance and vascular tonus, with observations on the relationship between blood flow and cutaneous temperature.- Amer. J. Physiol. 141, 518, 1944.

198 - GRANDJEAN T., ENRICO J.F., POLI S., KINSBERGEN M., MOSER J., PERRET Cl.- Valeur de la pression veineuse centrale dans la surveillance de l'infarctus du myocarde.- Schweiz. Med. Wschr. 100, 167, 1970.

199 - GROSSMAN J.I., RUBIN I.L.- Cardiopulmonary resuscitation.- Am. Heart J. 78, N. 4, 569, 1969.

200 - GRANATA L., OLSSON R.A., HUVOS A., GREGG D.E.- Coronary inflow and oxygen usage following cardiac sympathetic nerve stimulation in unanesthetized dogs.- Circulation Res. 16, 114, 1965.

201 - GRANIER J.- Un nouvel anti-arythmique : le diso-pyramide.- La Presse Médicale 76, N.32, 1605, 1968.

202 - GRACEY D.R., BRANDFONBRENNER M.- The effect of Lanatoside C on coronary vascular resistance.- American Heart Journal, 66, 88, 1963.

203 - GROSSMAN J.I., RUBIN I.L.- Cardiopulmonary resuscitation.- Am. Heart J. 78, N. 5, 709, 1969.

204 - GRUNNAR R.M., LOEB H.S., PIETRAS R.T., TOBIN J.R.- The hemodynamic effects of myocardial infarction and results of therapy.- The

Medical Clinics of North America 54, 235, 1970.

205 - GUYTON A.C.- Cardiac output regulation.- W.B. Saunders, 1963.

206 - GUNNAR R.M., CRUZ A., BOSWELL J., CO B.S., PIETRAS R.J., TOBIN J.R.- Myocardial infarction with shock. Hemodynamic studies and results of therapy.- Circulation 33, 753, 1966.

207 - GUYTON A.C.- Regulation of cardiac output.- New-Engl. J. of Medicine 277, N. 15, 805, 1967.

208 - GUPTA D.K., YOUNG R., JEWITT D.E., HARTO G.M., OPIE L.H.- Increased plasma free fathy acid concentrations and their significance impatients with acute myocardial infarction.- Lancet, 7632, 1209, 1969.

209 - GUDJARNASON S., HAYDEN R.O., WENDT V.E., STOCK T.B., BING R.J.- Oxidation reduction in heart muscle : theorical and clinical considerations.- Circulation 26, 937, 1962.

210 - GUDJARNASON S., BRAASCH W., GOWAN C., BING R.J.- Metabolism of infarcted heart muscle during tissue repair.- Am. J. Cardiol. 22, 360, 1968.

211 - GUNNAR R.M., LOEB H.S., PIETRAS R.J., TOBIN J.R.- Ineffectiveness of isoproterenol in shock due to acute myocardial infarction.- J.A.M.A. 202, 64, 1967.

212 - GUEDON J., WITCHITZ S.- Collapsus et état de choc.- Coeur et Médecine interne, Tome III, N. 4, 429, 1964.

213 - GUEDON J., LISSAC J.- Le collapsus de l'infarctus du myocarde. Ses problèmes thérapeutiques. - Coeur et Médecine interne, Tome 7, N. 4, 549, 1968.

214 - GUEDON J.- Hémodynamique rénale.- Coeur et Médecine interne, Tome I, N. 4, 453, 1962.

215 - GUEDON J.- Les troubles hydro-électrolytiques dans l'insuffisance cardiaque.- Coeur et Médecine interne, V, N. 2, 175, 1966.

216 - HADDY F.J.- Role of chemicals in local regulation of vascular resistance.- Circul. Res. 18 et 19, Supplément I, 1966.

217 - HADDY F.J., SCOTT J.B., FLORIO M.A., DAUGHERTY R.M., HUIZENGA J.N.- Local vascular effects of hypokaliemia, alkalosis, hypercalcemia and hypomagnesemia.- Amer. J. Physiol. 204, 202, 1963.

218 - HADDY F.J.- Physiology and pharmacology of the coronary circulation and myocardium, particularly in relation to coronary artery disease.- Am. J. of Medicine 47, N. 2, 1969.

219 - HAN F., MILLET D., CHIZZONITTI B., MOE G.K.- Temporal dispersion of recovery of excitability atrium and ventricle at a function of heart rate.- Am. Heart J. 71, 481, 1966.

220 - HAN J.- Ventricular vulnerability during acute coronary occlusion.- Am. J. Cardiol. 24, 857, 1969.

221 - HAN J.- Mechanisms of ventricular arrythmias associated with myocardial infarction.- Am. J. Cardiol. 24, 860, 1969.

222 - HAN J., BETRAGLIA J., MILLET D., MOE G.K.- Incidence of ectopic, beats as a function of basic rate in the ventricle.- American Heart Journal 72, N. 5, 632, 1966.

223 - HANSEN B., BECK-NIELSEN J., JUUL J., LYAGER-

NIELSEN B., NIELSEN F.V.- Plasma hydrocortisone values in heart disease.- Acta Med. Scandinavica 186, 411, 1969.

224 - HAMOLSKY M.W.- Enzymes in acute myocardial infarction.- Circulation 35, 427, 1967.

225 - HANSEN P.F., SANDO E.C.- Cardiac arrest. Integrated treatment with drugs and countershock or pace maker.- Acta Medica Scandinavica 180, fasc. 4, 501, 1966.

226 - HARDIN R.A., SCOTT J.B., HADDY F.J.- Effect of epinephrine and norepinephrine on coronary vascular resistance in dogs.- Am. J. Physiol. 201, 276, 1961.

227 - HARDAWAY R.M., JAMES P.M., ANDERSON R.W., BREDENBERG E., WEST R.L.- Intensive study and treatment of shock in man.- J.A.M.A. 199, 779, 1967.

228 - HAYNES R.H., BURTON A.C.- Role of the non newtonian behavior of blood in hemodynamics.- Am. J. Physiol. 943, 1959.

229 - HARRIS A.S.- Delayed development of ventricular ectopic rhythm following experimental coronary occlusion.- Circulation 1, 1318,1950.

230 - HAUGAARD N., HAUGAARD E.S., LEE N.H., HORN R.S.- Possible role of mitochondria in regulation of cardiac contractility.- Federation Proceedings 28, N. 5, 1657, 1969.

231 - HASHIMOTO K., SHIGEI T., IMAI S., SAITO Y., YAGO N., UEI I., CLARK R.G.- Oxygen consumption and coronary vascular tone in the isolated fibrillating dog heart.- Am. J. Physiol. 198, 965, 1960.

232 - HAYASHI K.D., MOSS A.J., YO P.N.- Urinary catecholamine excretion in myocardial infarction.-

Circulation 40, 473, 1969.

233 - HATT P.Y., MORAVEC J., SEROUSSI S., SWYNGHEDAUW B.- La consommation d'oxygène par le myocarde.- La Presse Médicale 77, N. 44, 1557, 1969 - 77, N. 50, 1865, 1969.

234 - HARLAND W.A., HOLBURN A.M.- Coronary thrombosis and myocardial infarction.- Lancet, 26 November 1966, p. 1158.

235 - HAYAT J.C., PERRET Cl.- Le choc dans l'infarctus du myocarde. (A paraître).

236 - HARRISON F.S., CHAWLA R.C., WOJTALIK R.S.- Steroïdal influences on catecholamines.- New-Engl. J. of Medicine 279, N. 3, 1968.

237 - HEMPTINNE A., WEYNE J., LEUSEN I.- Dynamic parameters of myocardial contractility under influence of calcium and strontium.- Arch. Int. Physiol. Bioch. 75, fasc. 1, 96, 1967.

238 - HEMTINNE A., WEYNE J.- Dynamic parameters of myocardial contractility under influence of calcium and strontium.- Arch. Int. Pharmacodyn. 166, N. 1, 184, 1967.

239 - HERMANN H.J., SINGH R., DAMMANN J.P.- Evaluation of myocardial contractility in man.- Am. Heart J. 77, N. 6, 755, 1969.

240 - HENDERSON A.H., MOST A.S., SONNENBLICK E.H.- Depression of contractility in rat heart muscle by free fatty acids during hypoxia.- Lancet, ii, W. 7625, 825, 1969.

241 - HERMAN M.V., ELLIOTT W.C., GORLIN R.- An electrocardiographic, anatomic and metabolic study of zonal myocardial ischemia in coronary heart disease.- Circulation, 35, 834, 1967.

242 - HERMAN M.V., HEINLE R.A., KLEIN M.D., GORLIN

R.- Localized disorders in myocardial contraction asynergy and its role in congestive heart failure.- New-Engl. J. of Medicine 277, 222, 1967.

243 - HILL J.D., MOORE E.N., PATTERSON D.F.- Ventricular epicardial activation studies in experimental and spontaneous right Bundle Branch Block in the dog.- Am. J. Cardiol. 21, 232, 1968.

244 - HINTERBERGER, BARTHOLOMEW - Catecholamines and their acid metabolites in urine and in tumoric tissue in neuroblastoma, ganglioneuroma and pheochromocytoma.- Clinica Chimica Acta, 23, N. 1, 1969.

245 - HINGLAIS J., GOURGON R., WEISS M.- Les assistances cardio-circulatoires.- Coeur et Médecine interne, Tome IV, N. 1, 85, 1965.

246 - HIMBERT J., SCEBAT L., LENEGRE J.- L'ischémie rénale des cardiaques.- Annales de Médecine, 57, 699, 1956 - 57, 663, 1956 - 57, 683, 1956 - 57, 678, 1956 - 57, 647, 1956 - 57, 634, 1956.

247 - HJELM M.- 2-3-diphosphoglycerate concentration indifferent types of anemia.- Forvarsmedicin (à paraître).

248 - HOFMAN B.F., CRANEFIELD P.F.- The physiological basis of cardiac arrhythmias.- American J. of Medicine, 37, 670, 1964.

249 - HORWITZ D., FOX S.M., GOMDBERG L.I.- Effects of dopamine in man.- Circulation Res. 10, 237, 1962.

250 - HOLMES J.C., FOWLER N.O.- Direct cardiac effects of dopamine.- Circulation Res. 10, 68, 1962.

251 -HOOD W.B., LETAC B., ROBERGE G., LOWAN B.- Direct digitalization of the myocardium.

Hemodynamic effects.- Am. J. Cardiol. 22, 667, 1968.

252 - HOOD W.B., Mc CARTHY B., LOWN B.- Myocardial infarction following coronary ligation in dogs. Hemodynamic effects of isoproterenol and acetylstrophantidin.- Circulation Res. 21, 191, 1967.

253 - HURST J.W., PAVLK E.A., PROCTOR H.D., SCHLANTI R.C.- Management of patients with atrial fibrillation.- Am. J. Medicine 37, 728, 1964.

254 - HUCKABEE W.E.- Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. II- Exercise and formation of O2 debit.- J. of Clinical Investig. 37, 255, 1958.

255- HUCKABEE W.E.- Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. III- Effect of breathing low O2 gases.- J. of Clinical Investig. 37, 264, 1958.

256 - HUCKABEE W.E.- Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I- Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation.- J. of Clinical Investig. 37, 244, 1958.

257 - HUCKABEE W.E., JUDSON W.E.- The role of anaerobic metabolism in the performance of mild muscular work. I- Relationship to oxygen consumption and cardiac output and the effect of congestive heart failure.- J. of Clinical Investigation 37, 1577, 1958.

259 - JAMES T.N.- Pathogenesis of arrhythmias in acute myocardial infarction.- Am. J. Cardiol. 24, 791, 1969.

260 - JAMES T.N.- La circulation coronaire et le système de conduction dans l'infarctus du myocarde récent.- Acquisitions nouvelles en Pathologie cardio-vasculaire, 10, 467, 1967.

261 - JEQUIER E., PERRET Cl.- Urinary excretion of catechomalines and their brain metabolites after myocardial infarction. Relationship to the clinical syndrome.- (A paraître).

262 - JEWITT D.E., MERLER C.T., REID D., VALORI C., THOMAS M., SCHILLINGFORD J.P.- Free noradrenaline and adrenaline excretion in relation to the development of cardiac arrhythmias and heart-failure in patients with acute myocardial infarction.- Lancet, i, 7596, 635, 1969.

263 - JOBSIS F.F.- Basic processes in cellular respiration.- Handbook of Physiology, Section 3: Respiration, Tome 1, p. 103, 1964.

264 - JOHANSSON B., JOHSSON O., EXELSSON J., WAHLSTROM B.- Electrical and mechanical characteristics of vascular smooth muscle response to norepinephrine and isoproterenol.- Circulation Res. 21, 619, 1967.

265 - JONES L.W., WEIL M.H.- Changes in urinary output and free water clearance in patients with acute circulation failure.- The J. of Urology 102, N. 2, 1969.

266 - JOHNSTON C.I., DAVIS J.O., HOWARDS S.S., WRIGHT F.S.- Cross circulation experiments on the mechanism of the natriuresis during saline loading in the dog.- Circulation Res. 20, 1, 1967.

267 - JOHNSTON C.I., DAVIS J.O., ROBB C.A., MACKENZIE J.W.- Plasma renin in chronic experimental heart failure and during renal sodium escape from mineralo-corticoïds.- Circulation Res. 22, 113, 1968.

268 - JUDD J.T., WEXLER B.C.- Myocardial connective tissue metabolism in response to injury histological and chemical studies of mucopolysaccharide and collagen in rat hearts after isoproterenol induced infarction.- Circulation Res. 25, 1969.

269 - KASTOR J.A., DE SANCTIS R.W., HARTHORNE J.W.- Transvenous atrial pacing in the treatment of refractory ventricular irritability.- Annals of Internal Medicine 66, N. 5, 1967.

270 - KATZ A.I., EPSTEIN R.H.- Role of Na. K. activated adenosine triphosphatase in cation transport.- New-Engl. J. of Medicine 278, N. 5, 1968.

271 - KATZ A.M.- The early pump failure of the ischemic heart.- Am. J. of Medicine 47, N 4, 497, 1969.

272 - KATZ A.M.- Conséquences de l'interruption du flux sanguin coronaire sur le métabolisme et la contractilité du myocarde.- Actualités nouvelles en Pathologie cardio-vasculaire, 10, 511, 1967.

273 - KAYE M.P., Mc DONALD R.H., RANDALL W.C.- Systolic hypertension and subendocardiac hemorrhages produced by electrical stimulation of the stellate ganglion.- Circulation Res. 9, 1164, 1961.

274 - KIMBALL J.T., KILLI P.T.- A simple bedside method for transvenous intracardiac pacing.- Am. Heart J. 70, 35, 1965.

275 - KIRBY B.J., Mc NICOL M.- Acid Base status in acute myocardial infarction.- Lancet, p.1054, 12 November 1966.

276 - KIRKENDALL W., STEIN J.H.- Clinical pharmacology of furosemide and ethacrynic acid.- Am. J. of Cardiol. 22, N. 2, 1968.

277 - KNUTSEN B., BROCH O.J.- Haemodynamics in acute pulmonary oedema in coronary patients.- Acta Med. Scandinavica 183, 531, 1968.

278 - KNUTTGEN H.G.- Oxygen debt, lactate, pyruvate and excess lactate after muscular work.- J. of applied Physiology, A, 639, 1962.

279 - KNAPP M.S., KEANE P.M., WRIGHT J.G.- Circadian rhythm of plasma 11 OH. corticosteroïdes in depressive illness, congestive heart failure and Cushing's syndrome.- British Medical Journal 2, 27, 1967.

280 - KLOCKE F.J., WITTENBERG S.M.- Heterogeneity of coronary blood flow in human coronary artery disease and experimental myocardial infarction.- Am. J. Cardiol. 24, 782, 1969.

281 - KOSOWSKY B.D., STEIN E., LAV S.H., LISTER F.W., HAFT J.I., DAMATO A.N.- A comparison of the hemodynamic effects of tachycardia produced by atrial pacing and atropine.- Am. Heart J., 72, 594, 1966.

282 - KOCH-WESER J.- Beta adrenergic blockade and circulating eosinophils.- Arch. Int. Med. 121, 1968.

283 - KOCH-WESER J., KLEIN S.W., POO-CANTO L.L., KASTOR J.A., DE SANCTIS R.W.- Anti-arrythmic prophylaxis with procaïnamide in acute myocardial infarction.- New-Engl. J. of Medicine, 281, 1253, 1969.

284 - KOLFF W.J., MOULOPOULOS S.D., KWANGETT C.S., KRALIOS A.- Mechanical assistance to the circulation : the principle and the methods.- Progress in Cardiovascular Disease, 12, N.3, 243, 1969.

285 - KORNER P.I., CHALMERS J.P., WHITE S.W.- Some mechanisms of reflex control of the circulation by the sympatho-adrenal system.- Circulation Res. 21, Suppl. III, 57, 1967.

286 - KRASNOW N., NEILL W.A., MESSER J.V., GORLIN R.- Myocardial lactate and pyruvate metabolism.- Journal of Clinical Investig. 41, 2075, 1962.

287 - KRASNOW N., ROLETT E.L., YURCHAK P.M., HOOD W.B., GORLIN R.- Isoproterenol and cardiovascular performance.- Am. J. of Medicine 37, 514, 1964.

288 - KRAMER R.S., MASON D.T., BRAUNWALD E.- Augmented sympathic neurotransmitter activity in the peripheral vascular bed of patients with congestive heart failure and norepinephrine depletion.- Circulation 38, N. 4, October 1968.

289 - KRIZ W., LEVER A.F.- Renal countercurrent mechanisms structure and function.- Am. Heart J. 78, N. 1, 1969.

290 - KUMAR R., HOOD W.B., JOISON J., NORMAN J.C., ABELMANN W.H.- Experimental myocardial infarction. II - Acute depression and subsequent recovery of left ventricular function : serial measurements in intact conscious dogs.- Journal of Clinical Investigation 49, 55, 1970.

291 - LAL S., SAVIDGE R.S., CHABRA G.P.- Cardiovascular and respiratory effects of morphine and pentazocine in patients with myocardial infarction.- Lancet, i, 379, 1969.

292 - LAURENT D., GOURGON R.- La fonction myocardique au cours de l'insuffisance circulatoire aiguë.- Problèmes actuels de Réanimation.-

Arnette éd., 1968, (Hôpital Claude Bernard).

293 - LAMMERANT J., DE VISSCHER M., VEALL N.- The relationship between basal cardiac output and total blood volume in normal man.- Acta Cardiologica, Tome 16, fasc. 6, p. 652.

294 - LAMB L.E.- Atrial contraction influence on the atrial pulse wave.- Arch. Int. Med. 121, 1968.

295 - LASSERS B.W., JULIAN D.G.- Artificial pacing in management of complete heart block complicating acute myocardial infarction.- British Medical Journal 2, 142, 1968.

296 - LAWRIE D.M.- Long term survival after ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction.- Lancet, N. 7630, 1085,1969.

297 - LAMONT N., POSEL K.- The coronary attack : concepts on its etiology and hemodynamic management.- Am. Heart. J. 78, N. 4, 480, 1969.

298 - LARAIA P.J., CRAIG R.J., REDDY W.J.- Glucagon: biochemical mechanisms and contractility effects in the heart.- Am. J. Cardiol. 21, 107, 1968.

299 - LANDSBERG L., AXELROD J.- Influence of pituitary, thyroid and adrenal hormones on norepinephrine turnover and metabolism in the rat heart.- Circulation Res. 22, 559, 1968.

300 - LARAGH J.H.- Hormones and the pathogenesis of congestive heart failure : vasopressin, aldosterone and angiotensin. - Circulation 25, 1015, 1962.

301 - LETAC B., BOURDARIAS J.P.- La pression veineuse centrale.- La Presse Médicale, 78, N. 10, 25 Février 1970.

302 - LEINBACH R.C., CHAMBERLAIN D.A., KASTOR J.A., HARTHORNE J.W., SANDERS C.A.- A comparison of the sequential a-v pacing in patients with heart block.- Am. Heart J. 78, N. 4, p. 502, 1969.

303 - LEV M.- Anatomic basis for atrioventricular block.- Am. J. Medicine 37, 742, 1964.

304 - LEE K.S., LADINSKY H., STUCKEY J.H.- Decreased Ca^{++} uptake by sarcoplasmic reticulum after coronary artery occlusion for 60 and 90 minutes.- Circul. Res. 21, N.4, 1967.

305 - LENFANT C., TORRANCE J., ENGLISH E., FINCH C.A., REYNAPARJE C., RAMOS J., FAURA J.- Effect of altitude on oxygen binding by hemoglobin and on organic phosphate levels.- The J. of Clinical Investig. 47, 2652, 1968.

306 - LEGRAIN M., ASSAN R.- L'acidose lactique postopératoire.- Société Française d'Anesthésie, 11 Décembre 1965.

307 - LEB G., DERNTL F., GOLDSCHLAGER N., LOWAN C., BING R.J.- Determination of effective and total coronary blood flow using Rb84.- The Am. J. of the Medical Sciences, 257, 203, 1969.

308 - LEBOVITZ H.E., SHULTZ K.T., MATTHEWS M.E., SCHEELE R.- Acute metabolic responses to myocardial infarction. Charges in glucose utilization and secretion of insulin and growth hormone.- Circulation 39, 171, 1969.

309 - LEVEY G.S., EPSTEIN S.E.- Myocardial adenylcyclase : activation by thyroid hormones and evidence for two adenyl cyclase systems.- The J. of Clinical Investig. 48, 1663, 1969.

310 - LETAC B.- Le massage cardiaque externe.- La Presse Médicale 77, 37, 1285, 1969.

311 - LEONARD W.A.- The use of Diphenylhydantoin sodium in the treatment of ventricular tachycardia.- Archives of Internal Medicine 101, 714, 1958.

312 - LEWIS F.B., COFFMAN J.D., GREGG D.E.- Effect of heart rate and intracoronary isoproterenol, levarterenol and epinephrine on coronary flow and resistance.- Circulation Res. 9, 89, 1961.

313 - LINDEN R.J., LEDSOME J.R., HIDD C.- An increase in heart rate in response to stimulation of receptors in the left atrium.- British Heart Journal 29, 631, 1967.

314 - LISSAC J., FABIATO A., BENAIM R.- Diagnostic et pronostic des insuffisances circulatoires aiguës.- Journées de Réanimation - Hôpital Claude Bernard, 1968.

315 - LINENTHAL A.J., ZOLL P.M.- Prevention of ventricular tachycardia and fibrillation by intravenous isoproterenol and epinephrine.- Circulation, 27, 5, 1963.

316 - LISSAC J., AMSTUTZ Ph.- L'acidose lactique.- Journées de Réanimation neuro-respiratoire, 1966.

317 - LIEBERMAN N.A., HARRIS R.S., KATZ R.I., LIPSCHUTZ H.M., DOLGIN M., FISCHER V.J.- The effect of lidocaïne on the electrical and mechanical activity of the heart.- Am. J. Cardiol. 22, N.3, 1968.

318 - LILLEHEI R.C., LONGERBEAM J.K., BLOCH J.H., MANAX W.G.- The nature of irreversible shock: experimental and clinical observations.- Ann. Surgery 160, 682, 1964.

319 - LLUCH S., MOGUILEVSKY H.C., PIETRA G., SHAFFER A.B., HIRSCH L.J., FISHMAN A.P.- A reproducible model of cardiogenic shock in the dog.- Circulation 39, 205, 1969.

320 - LOWENSTEIN E., HALLOWEL P., LEVINE F.H., DAGGETT W.M., AUSTEN G., LAUER M.B.- Cardiovascular response to large doses of I.V. morphine in man.- New-Engl. J. Med. 281, 1389, 1969.

321 - LOWN B., KOSOWSKY B.D., KLEIN M.D.- Pathogenesis, prevention and treatment of arrhythmias in myocardial infarction.- Circulation, 39 et 40, Supplément IV, 1969.

322 - LOCHNER W., ARNOLD G., MULLER E.R.- Metabolism of the artificially arrested heart and of the gas perfused heart.- Am. J. Cardiol. 22, 299, 1968.

323 - LOGAN R.W., MURDOCH W.R.- Blood levels of hydrocortisone, transaminases and cholesterol. - Lancet 2, 451, 1966.

324 - LOWN B., CANNON R.L., ROSSI M.A.- Electrical stimulation and digitalis drugs : repetitive response in diastole.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 126, 698, 1967.

325 - LOWN B.- Electrical stimulation to estimate the degree of digitalization. II- Experimental studies.- Am. J. Cardiol. 22, 251, 1968.

326 - LOWN B., WITTENBERG S.- Cardioversion and digitalis. III- Effect of change in serum potassium concentration.- Am. J. Cardiol. 21, 513, 1968.

327 - LOEB H.S., PIETRAS R.J., NINOS N., TOBIN J.R., GUNNAR R.M.- Hemodynamic responses to chlorpromazine in patients in shock.- Arch. of Internal Medicine 124, N. 3, 1969.

328 - GUNNAR R.M.- Hypovolemia in shock due to acute myocardial infarction.- Circulation 40, 653, 1969.

329 - LUDBROOK J., COLLINS G.M.- Venous occlusion pressure plethysmography in the human upper limb.- Circul. Res. 21, 139, 1967.

330 - LUCCHESI B.R.- Cardiac actions of glucagon.- Circulation Res. 22, 777, 1968.

331 - LUCCHESI B.R., STUTZ D.R., WINFIELD R.A.- Glucagon. Its enhaucement of atrioventricular nodal pacemaker activity and failure to increase ventricular automaticity in dogs.- Circulation Res. 25, 183, 1969.

332 - LYON A.F., DE GRAAF A.C.- Reappraisal of digitalis. Part III- Electrophysiology of digitalis action.- Am. Heart Journal 72, N. 5, 705, 1966.

333 - MALMCRONA R., VARNAUSKAS E.- Haemodynamics in acute myocardial infarction.- Acta Med. Scandinavica 175, fasc. 1, p. 1, 1964.

334 - MALMCRONA R., VARNAUSKAS E.- Haemodynamics during rest and exercise at the end of convalescence from myocardial infarction.- Acta Medica Scandinavica 175, fasc. 1, 19, 1964.

335 - MALLIANI A., SCHWARTZ P.J., ZANCHETTI A.- A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion.- Am. J. of Physiol. 217, 703, 1969.

336 - MAC KENZIE G.J., TAYLOR S.H., FLENLEY D.C., MAC DONALD A.H., STAUNTON H.P., DONALD K.W.- Circulatory and respiratory studies in myocardial infarction and cardiogenic shock.- Lancet 2, N. 7364, 1964.

337 - MAC GOON D.C., ONGLEY P.A., KIRKLIN J.W.- Surgical heart block.- Am. J. Medicine, 37, 749, 1964.

338 - MAC HENRY P.L., KNOEBEL S.B.- Acceleration of the sino-atrial rate leading to complete heart block, an unusual mechanism for the Adams-Stockes syndrome.- Am. Heart J. 72, 681, 1966.

339 - MAC INTOSH H.D., KONG Y., MORRIS J.J.- Hemodynamic effects of supraventricular arrhythmias. - Am. J. Medicine 37, 712, 1964.

340 - MACKENZIE G.J., PASCUAL S.- Paroxysmal ventricular tachycardia.- British Heart J. 26, 441, 1964.

341 - MAC ELROY W.T., GERDES A.J., BROWN E.B.- Effects of CO2, bicarbonate and pH on the performance of isolated perfused guinea pig hearts.- Am. J. of Physiol. 195, 412, 1952.

342 - MAC NAY J.L., GOLDBERG L.- Hemodynamic effects of dopamine in the dog before and after alpha adrenergic blockade.- Circulation Res. 18 et 19, Suppl. I, 110, 1966.

343 - MAC DONALD R.H., GOLDBERG L.S., MAC NAY J.L., TUTTLE E.P.- Effects of dopamine in man : augmentation of sodium exaction, glomerular filtration rate, and renal plasma flow.- J. Clin. Investig. 43, 116, 1964.

344 - MEYER M.R., GOLDBERG L.I.- Dopamine in the treatment of hypotension and shock.- New-Engl. J. of Medicine 275, 1389, 1966.

345 - MAC DONALD L., BAKER C., BRAY C., MAC DONALD A., RESTEAUX N.- Plasma catecholamines after cardiac infarction.- Lancet, 7629, 1022, 1969.

346 - MAILLOUX L.U., SWARTZ C.D., ONESTI G., HEIDER C., RAMIREZ O., BREST A.N.- Peritoneal dialysis for refractory congestive heart failure.- J.A.M.A. 199, 873, 1967.

347 - MALMFORS T.- Fluorescent histochemical studies on the uptake, storage and release of catecholamines.- Circulation Res. III, 20 et 21, 25, 1967.

348 - MAC KENNA D.H., CORLISS R.J., SIALER S., ZARNSTORFF W.C., CROMPTON C.W., ROWE G.C.- Effect of propranolol on systemic and coronary hemodynamics at rest and during simulated exercise.- Circulation Res. 19, 520, 1966.

349 - MARK A.L., ECKSTEIN J.W., ABBOUD F.M., WENDLING M.G.- Renal vascular responses to isoproterenol.- Am. J. of Physiology 217, 764, 1969.

350 - MAC NICOL M.W., KIRBY B.J., BHOOLA K.D., EVEREST M.E., PRICE H.V., FREEDMAN J.P.- Pulmonary function in acute myocardial infarction.- Brit. Med. J. 2, 1270, 1965.

351 - MARSHALL, SHEPHERD - Cardiac function in health and disease.- W.B. Saunders, 1968.

352 - MASSUMI R.A., RIOS J.C.- Incomplete bilateral bundle branch block, a simplified diagram for its recognition.- Am. J. Cardiol. 24, 890, 1969.

353 - MASSUMI R.A., TAWAKKOL A., KISTIN A.D.- Reevaluation of E.C.G. and bedside criteria for diagnosis of ventricular tachycardia.- Circulation 36, 628, 1967.

354 - MARTINO R.A., KISSACK A.S., STOLKEY J.H., KAUALER F., FISHER U.J.- Myocardial function after electrically induced ventricular fibrillation.- Am. J. Cardiol. 24, 537, 1969.

355 - MASON D.T.- Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure dp/dt in the evaluation of myocardial contractility in man.- Am. J. Cardiol. 23, 516, 1969.

356 - MARSHALL, SHEPHERD - Coronary circulation. Cardiac function in health and diseases.- N.B. Saunders, 1968.

357 - MARKWALDER J., STARLING E.H.- A note on some factors which determine the blood-flow through the coronary circulation.- J. of Physiol. 47, 18, 1913.

358 - MAURAT J.P.- Pharmacologie des glucosides digitaliques.- Coeur et Médecine interne, Tome II, N. 3, 355, 1963.

359 - MASON D.T., BRAUNWALD E.- Digitalis : new facts about an old drug.- Am. J. Cardiol. 22, N. 2, 1968.

360 - MASON E.E., WARD J.W., DIERKS C.- Ischemia, pH and renal damage.- Arch. of Surgery, 81, 34/186, 1960.

361 - METCALFE J., DHINDSA D.S., EDWARDS M.J., MOURDJINIS A.- The oxygen dissociation curve of blood from patients with low rates of peripheral blood flow.- Clin. Res. 16, 240, 1968.

362 - MESSER J.V., NEILL W.A.- The oxygen supply of the heart.- Am. J. Cardiol. 9, 384, 1962.

363 - MEUNISSE W.O., VERVOORN A.C., COHEN O., JORDAN F.L., NELEMANS F.A.- Double blind trial of long term anticoagulant treatment after myocardial infarction.- Acta Medica Scandinavica, 186, 361, 1969.

364 - MERRILL J.P.- Renal circulation in congestive heart failure.- Progress in Cardio-vascular Disease 3, 511, 1961.

365 - MILHAND A., POTIER J.C., FONTAINE G., GROSGOGEAT Y., FACQUET J.- Intérêt des perfuseurs électriques pour l'administration à dose cons-

tante du chlorhydrate d'isoprénaline dans les blocs auriculo-ventriculaires.- La Presse Médicale, 76, N. 48, 2275, 1968.

366 - MIGNON, POCIDALO - L'index lactique.- Journées de Réanimation neuro-respiratoire - Hôpital Claude Bernard, 1966.

367 - MITTRA B.- Potassium, glucose and insulin in treatment of heart block after myocardial infarction.- Lancet, 1438, 31 December 1966.

368 - MITTRA B.- Potassium, glucose and insulin in treatment of myocardial infarction.- British Heart Journal 29, 616, 1967.

369 - MOHR P.A., MONSON D.O., OWCZARSKI C., SHOEMAKER W.C.- Segmential cardio-respiratory events during and after dextran 40 infusion in normal and shock pattents.- Circulation 39, N. 3, 1969.

370 - MORROW A.G.- Electrical stimulation of the heart technics and instruments for the managements for the management of complete heart block.- Am. J. Medicine 37, 754, 1964.

371 - MORI H.- Electrocardiographic and rectocardiographic studies of peri-infarction block.- Japanese Circulation Journal 30, N. 12, 1551, 1966.

372 - MOSHER P., ROSS J., MAC FATE P.A., SHAW R.F.- Control of coronary blood flow by an autoregulating mechanism.- Circulation Res. 14, 250, 1964.

373 - MORNEX R., PEYRIN L.- Physiopathologie surrénalienne.- La Presse Médicale 75, N. 11, 539, 1967.

374 - MORRIS J.J., TAFT C.V., WHALEN R.E., Mc INTOSH H.D.- Digitalis and experimental myocardial

infarction.- Am. Heart J. 77, N. 3, 1969.

375 - MOTTE G., FOUCHARD J.- Traitement des troubles du rythme et des arrêts cardiaques.- La Presse Médicale 78, N. 5, 229, 1970.

376 - MOFFITT E.A., SESSLER A.D., KIRKLIN J.W.- Post-operative care in open heart surgery.- J.A.M.A. 199, 161, 1967.

377 - MOOR G.F., FUSON R.L., MARGOLIS G., BROWN I.W., SMITH W.W.- An evaluation of the protective effect of hyperbaric oxygenation on the central nervous system during circulatory arrest.- The J. of Thoracic and Cardiovascular Surgery 52, N. 5, 618, 1966.

378 - MOKOTOFF R., ROSS G., LEITER L.- Renal plasma flow and sodium reabsorption and excretion in congestive heart failure.- J. of Clinical Investig. 27, 1, 1948.

379 - MURAO S.- Pathogenesis of ventricular fibrillation in acute coronary occlusion.- Japanese Heart J. 8, N.1, 1, 1967.

380 - MURRAY R.H., THOMPSON L.J., BOWERS J.A., STEINMETZ E.P., ALBRIGHT C.D.- Hemodynamic effects of hypovolemia in normal subjects and patients with congestive heart failure.- Circulation 39, N.1, 1969.

381 - MULLER C.E., RAABO E.- Diagnostic use of fractionnated lactic deshydrogenase activity (LDH) in myocardial infarction.- Acta Medica Scandinavica 175, fasc. 1, 31, 1964.

382 -
NAHAS G.- The clinical pharmacology of Tham.- Clinical Pharmacology and Therapeutics 4, 784, 1963.

383 - NAYLER W.G.- Calcium exchange in cardiac muscle : a basic mechanism of drug action.- American Heart Journal 73, N. 3, March 1967.

384 - NAKANO J.- Effect of changes in coronary arterial blood flow on the myocardial contractile force.- Japanese Heart Journal 7, N. 1, 78, 1966.

385 - NAYLER W.G.- Some factors involved in the maintenance and regulation of cardiac contractility.- Circul. Res. 20 et 21, III, 213, 1967.

386 - NAYLER W.G., MAC INNES I., CARSON V., STONE J., LOWE T.E.- The effect of lignocaïne on myocardial function, high energy phosphate stores and oxygen consumption. A comparison with propranolol.- Am. Heart Journal 78, N. 3, 1969.

387 - NAVAR L.G., GUYTON A.C., LANGSTON J.B.- Effect of alterations in plasma osmolarity on renal blood flow autoregulation.- Am. J. of Physiology 211, N. 6, 1966.

388 - NEIL W.A.- Effects of arterial hypoxemia and hyperoxia on O2 availability for myocardial metabolism, patients with and without coronary heart disease.- Am. J. Cardiol. 24, N. 2, 1969.

389 - WEILL W.A., JENSEN P.E., RICH G.B., WERSCHKOL J.D.- Effecy of decreased O2 supply to tissue on the lactate : pyruvate ratio in blood.- J. of Clinical Investig. 48, 1862, 1969.

390 - NIXON P.G.P., TAYLOR D.J.E., MORTON S.D.- Left ventricular diastolic pressure in cardiogenic shock treated by dextrose infusion and adrenaline.- Lancet, i., 1230, 1968.

391 - NIXON P.G.F.- Pulmonary oedema with low left ventricular diastolic pressure inacute myocardial infarction.- Lancet 2, 146, 1968.

392 - NILES N.R., ZAVIN J.D., MORIKADO R.W.- Histochemical study of effects of hypoxia and isoproterenol on rat myocardium.- Am. J. Cardiol. 22, N. 3, 1968.

393 - OKA M.- Effect of myocardial infarction and stenocardia on the level of 17-OH corticosteroïdes in plasma.- Acta Medica Scandinavica 156, 227, 1956.

394 - OLESEN K.H.- Total exchangeable K, total exchangeable Na, total exchangeable chloride and derived values for body composition in cardiac disease with and without edema.- Acta Medica Scandinavica 175, 301, 1964.

395 - OLESEN K.H.- Interrelations between total exchangeable sodium, potassium, body water and serum sodium and potassium concentrations in hyponetremic and normonatremic heart disease.- Circulation 35, 895, 1967.

396 - OLIVER W.J., BRODY G.L.- Effect of prolonged hypoxia upon granularity of renal juxtaglomerular cells.- Circulation Res. 16, 83, 1964.

397 - OPIE L.H.- Coronary flow rate and pression perfusion pressure as determinant of mechanical function and oxidative metabolism of isolated rat heart.- J. Physiol. 180, 529, 1965.

398 - OSKI P.A., GOTTLIEB A.J., DELIVORIA M., PAPADOPOULOS, MILLER W.W.- Red cell 2-3.diphosphoglycerate levels in subjects with chronic hypoxemia.- New-Engl. J. of Medicine 280, 1165, 1969.

399 - PASSELECQ J., DUBOST Ch.- L'acidose métabolique en chirurgie cardiaque sous circulation

extra-corporelle. Etude clinique de ses conditions d'apparition et de son traitement.- Journées de Réanimation neuro-respiratoire, 1966.

400 - PARMLEY W.W., SONNENBLICK E.H.- A role for glucagon in cardiac therapy.- Am. J. of the Medical Sciences 258, 224, 1969.

401 - PARMLEY N.N., GLICK G., SONNENBLICK E.H.- Cardiovascular effects of glucagon in man.- New-Engl. J. Medicine 279, N. 1, 1968.

402 - PATTON R.D., PATTEN E., STEIN E., DAMATO A.N.- Large doses of procaïnamide for paroxysmal ventricular tachycardia.- J.A.M.A. 209, N. 8, 1969.

403 - PERRET Cl.- L'acidose métabolique au cours du choc.- Journées de Réanimation neuro-respiratoire, 1966.

404 - PERETZ D.I., Mc GREGOR M., DOSSETOR J.B.- Lacticacidosis : a clinically significant aspect of shock.- Canad. Med. Ass. J. 90, 673, 1964.

405 - PERRET Cl.- Les hyperlactatémies.- Réanimation et Médecine d'urgence, 1968.

406 - PENPARGKUL S., SCHEUER J.- Metabolic comparisons between hearts arrested by calcium deprivation or K excess.- Am. J. Physiol. 217, N.5, 1405, 1969.

407 - PELROTH M.G., HARRISON D.C.- Cardiogenic shock : a review.- Clin. Pharmacol. Therap. 10, N.4, 449, 1969.

408 - PETERS Th., DAVIS J.S.- Serum heat stable lactate deshydrogenase in the diagnostic of myocardial infarction.- J.A.M.A. 209, N.8, 1969.

409 - PORTE D., GRABER A.L., HUZUYA T., WILLIAMS R.H.- The effect of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man.- J. of Clin. Investig. 45, 228, 1966.

410 - POOL P.E., VOCELL J.W., LEVITT M., GIBB J., BRAUNWALD E.- Reduction of cardiac tyrosine hydroxylase activity in experimental congestive heart failure.- Circulation Res. 20, 349, 1967.

411 - POTTER L.T.- Role of intra-neuronal vesicles in the synthesis, storage and release of noradrenaline.- Circulation Res. III, 20 et 21, 13, 1967.

412 - POYART Cl.- Effets métaboliques des catécholamines.- Acta de l'Institut d'Anesthésiologie, Tome XVI, 1967.

413 - POOL P.E.- Congestive heart failure : biochemical and physiologic observations.- The American J. of the Medical Sciences 258, 328, 1969.

414 - PRINZMETAL M., TOYOSHIMA H., HATTORI M., HORIBA M., ISHILAWA A., NAKAYAMA R., NONOGAWA A., OZKAN E., TSUCHIDA T., BAINE J.- Effects of high and low potassium on the electrocardiogram.- Japanese Heart Journal 8, N. 1, 67, 1967.

415 - PROCTOR E.- Assisted circulation in the experimental preparation with special reference to pulmonary embolism and acute myocardial ischemia.- Progress in Cardio-vascular Diseases 12, N. 3, 271, 1969.

416 - PURI P.S., BING R.J.- Effects of drugs on myocardial contractility in the intact dog and in experimental myocardial infarction. Basis of their use in cardiogenic shock.- Am. J. Cardiol. 21, N. 6, 1968.

417 - PURI P.S., BING R.J.- Effects of glucagon on myocardial contractility and hemodynamics in acute experimental myocardial infarction. Basis for its possible use in cardiogenic shock.- Am. Heart J. 78, N. 5, 660, 1969.

418 - RAPPAPORT E.- Some lessons learned from past studies on the use of anticoagulants in acute myocardial infarction.- Circulation, 39 et 40, IV-112, 1969.

419 - RAMIREZ A., ABELMAN W.- Hemodynamic effects of diuresis by ethacrynic acid in normal subjects and in patients with congestive heart failure.- Arch. Int. Med. 121, April 1968.

420 - RACE G.A., SCHEIFLEY C.H., EDWARDS J.E.- Albuminuria in congestive heart failure.- Circulation, 13, 329, 1956.

421 - RENNER Cl.- Electrophysiologie cardiaque.- La Presse Médicale, 73, N. 24, 1421, 1965.

422 - REIS R.L., COHN L.H., MORROW A.G.- Effects of induced ventricular fibrillation on ventricular performance and cardiac metabolism.- Circulation, 35 et 36, Supplément I, 1967.

423 - REES J.R., REDDING V.J.- Experimental myocardial infarction in the dog.- Circulation Res. 25, 161, 1969.

424 - REGAN T.J., HARMAN M.A., LEHAN P.H., BURKE W.M., OLDEWURTEL H.A.- Ventricular arrhythmias and K+ transfer during myocardial ischemia and intervention with procaïnamide, insulin or glucose solution.- Journal of Clinical Investig. 46, 1657, 1967.

425 - RELMAN A.S., GOODYER A.V.N., PETERSON E.R.- Effect of mannitol on salt excretion during

water diuresis.- J. of Physiology, 1, 601, 1949.

426 - REGAN T.J., BURKE W.M., OLDEWURTEL M.A., ASOKAN S.K.- Sustained antiarrythmic and inotropic action of norepinephrine during myocardial ischemia.- Journal of Clinical Investig. 46, 1107, 1967.

427 - RECTOR F.C., SELLMAN J.C., MARTINEZ M.- The mechanism of suppression of proximal tubular reabsorption by saline infusions.- J. of Clinical Investig. 46, N. 1, 1967.

428 - RESNEKOV L.- Electrical slowing of the heart and post extrasystolic potentiation.- Medical Clinics of North America 54, 247, 1970.

429 - RIVIER J.L., HAHN Ch., LIVIO J.J.- La réduction de la fibrillation et du flutter auriculaires, à l'aide du choc électrique synchronisé.- Schweiz. Med. Woch. 94, N. 42, 1480, 1964.

430 - ROWE G.G., TERRY W., NEBLETT L.- Cardiac pacing with an esophageal electrode.- Am. J. of Cardiol. 24, 548, 1969.

431 - ROE B.B.- Intractable Stokes-Adams disease.- Am. Heart J. 69, 470, 1965.

432 - ROSENBAUM M.B., ELIZARI M.V., LAZZARI J.O., NAU G.J., LEVI R.J., HALPERN M.S.- Intraventricular trifascicular blocks. Review of the literature and classification.- Am. Heart Journal 78, 450, 1969.

433 - ROUGHTON F.J.W.- Transport of oxygen and carbon dioxide. Handbook of Physiology. Section 3 : Respiration, vol. 1, p. 774.

434 - ROWE G.G., THOMSEN J.H., STENLUND R.R., MAC KENNA D.H., SIALER S., CORLISS R.J.- A study of hemodynamics and coronary blood flow in

man with coronary artery disease.- Circulation 39, 139, 1969.

435 - ROSS J., WALDHAUSEN J.A., BRAUNWALD E.- Studies on digitalis. I- Direct effects on peripheral vascular resistance.- Journal of Clinical Investig. 39, 930, 1960.

436 - ROSS J., BRAUNWALD E., WALDHAUSEN J.A.- Studies on digitalis. II- Excardiac effects on venous return and on the capacity of the peripheral vascular bed.- J. of Clinical Investig. 39, 937, 1960.

437 - ROBINSON H.J., WOLPH K.- Cardiac arrest team : the Bryn Wawe Hospital.- The Am. J. of the Medical Sciences 252, N. 3, 35/255, 1966.

438 - ROWE G.G.- Pharmacology of the coronary circulation.- Ann. Rev. Pharmac. 8, 95, 1968.

439 - ROSENBLUM R., BERKOWITZ W.D., LAWSON D.- Effect of acute intravenous administration of isoproterenol on cardiorenal hemodynamics in man.- Circulation, 38, 158, 1968.

440 - ROSS J.- Left ventricular contraction and the therapy of cardiogenic shock.- Circulation 35, 611, 1967.

441 - RUSHMER R.F.- Function of infarcting myocardium.- Circulation, 39 et 40, Suppl. IV, 1969.

442 - SANO T., IIDA Y., YAMAGISHI S. - Sites of conduction block in the atria in excess potassium and a doubt on the existence of the sino-atrial block.- Japanese Heart Journal 42, N. 10, 1197, 1966.

443 - SAUMONT R., BRUNET J.P.- Dangers présentés par une utilisation incorrecte des appareils élec-

triques de surveillance et de traitement en cardiologie.- Réanimation et Organes artificiels 1, 27, 1964.

444 - SALISBURY P.P., CROSS C.E., KATSUHARA K., RIEBENS P.A.- Factors which initiate of influence edema in the isolated dog's heart.- Circulation Res. 9, 601, 1961.

445 - SARNOFF S.J., GILMORE J.P., SKINNER N.S., WALLACE A.G., MITCHELL J.H.- Relation between coronary blood flow and myocardial oxygen consumption.- Circulation Res. 13, 514, 1963.

446 - SARNOFF S.J., BRAUNWALD E., WELCH G.M., CASE R.B., STAINSBY N.W., MACRUZ R.- Hemodynamic determinants of MVO2 with special reference to the tension time index.- Amer. J. Physiol. 192, 148, 1958.

447 - SARNOFF S.J., GILMORE J.P., WALLACE A.G., SKINNER N.S., MITCHELL J.H., DAGGETT W.M.- Effect of acetyl strophantidin therapy on cardiac dynamics, oxygen consumption and efficiency in the isolated heart with and without hypoxia.- Am. J. of Medicine 37, 3, 1964.

448 - SAKATI I.A., DEVINE P.S., FIVEASH J.G., POUTASSE E.T.- Serum LDH in acute renal infarction and ischemia.- New-Engl. J. of Medicine, 278, N. 13, 1968.

449 - SCHMID-SCHOENBEIN H., WELLS R.- Quantitation of erythrocytes aggregation in myocardial infarction.- Clinical Research 16, 247, 1968.

450 - SCHEINMAN M.M., BROWN M.A., RAPAPORT E.- Critical assessment of use of central venous oxygen saturation as a mirror of mixed venous oxygen in severely. III- Cardiac patients.- Circulation 40, N. 2, 1969.

451 - SCOTT M.E., GEDDES J.S., PATTERSON G.C., ADGEY A.A.J., PANTRIDGE J.F.- Management of complete heart block complicating acute myocardial infarction.- Lancet, ii, 1382, 1967.

452 - SCHWARTZ S.P., SCHWARTZ L.S.- The Adams-Stokes syndrome during normal sinus rhythm and transient heart block. I- The effects of isuprel on patients with the Adams-Stokes syndrome during normal sinus rhythm and transient heart block.- Am. Heart J. 57, 849, 1959.

453 - SCHLOFF L.D., ADLER L., DONOSO E., FRIEDBERG C.K.- Bilateral Bundle Branch Block. Clinical and electrocardiographic aspects.- Circulation, 35, 790, 1967.

454 - SCHEININ T.M., LINNA M.I., KALLIO V.- Effect of digitalis on ventricular fibrillation after direct current countershock in dogs.- Ann. Med. Exp. Fenn. 44, 515, 1966.

455 - SCHEUER J., STEZOSKI S.W.- Relationship of ATP to the ECG in the isolated rat heart.- J. of Laboratory and Clinical Medicine 72, N. 4, 1968.

456 - SCOTT J.B., HARDIN R.A., HADDY P.J.- Pressure flow relationship in the coronary vascular bed of the dog.- Am. J. Physiol. 199, 765, 1960.

457 - SCHWARTZ C.J., ARDLIE N.G.- Cate cholamines and platelet aggregation.- Circulation Res. III, 187, 20 et 21, 1967.

458 - SCHENK W.G., GALLO E., HAHNLOSER P.B.- Current status of counter pulsation in cardiac assistance.- The Canadian Medical Ass. J. 95, 664, 1966.

459 - SEIBERT D.J., EBAUGH F.G.- Assessment of tissue anoxemia in chronic anemia by the arterial lactate pyruvate ratio and excess lactate for-

mation.- The J. of Laboratory and Clinical Medicine 69, 177, 1967.

460 - SEAMAN A.J., GRISWOLD H.E., REAUME R.B., RITZMANN L.- Long term anticoagulant prophylaxis after myocardial infarction.- New-Engl. J. Medicine 281, N. 3, 115, 1969.

461 - SELKURT E.E.- Influence of hypoxia on renal circulation and on excretion of electrolytes and water.- The Am. J. of Physiol. 172, 700, 1953.

462 - SHOCK and Hypotension. 12e Hahnemann Symposium, 1965 - Milles and Moyer, Ed.-

463 - SKILLINGFORD J., THOMAS M.- Hemodynamic effects of acute myocardial infarction in man.- Progress in Cardiovascular Diseases 9, N. 6, 1967.

464 - SHADAKSHARAPPA K.S., KALBFLEISCH J.M., CONRAD L.L., SARKAR N.K.- Recognition and significance of intra-ventricular block due to myocardial infarction (Peri-infarction block).- Circulation, 37, 20, 1968.

465 - SHOMET S.B., SWEET R.H.- The combined use of external cardiac massage, external cardiac defibrillation and external electric cardiac stimulation.- New-Engl. J. of Medicine 267, 376, 1962.

466 - SHOPIN H., WEIL M.H.- Failure to confirm pressor effects of corticosteroïd hormones in treatment of circulatory shock.- Circulation 32, Suppl. II, 196, 1965.

467 - SMITH L.L., MOORE P.D.- Refractory hypotension in man. Is this irreversible shock ? - New-Engl. J. of Med. 267, 733, 1962.

468 - SLAMA R., MOTTE G.- Le traitement d'urgence des troubles du rythme cardiaque.- Coeur et

Médecine interne, Tome VII, N. 3, 435, 1968.

469 - SLAMA R., MOTTE G., VANETTI A., TEMKINE J.- Hypokaliémie avec troubles du rythme syncopaux chez une malade entraînée par stimulateur artificiel.- La Presse Médicale 78, N. 2, 61, 1970.

470 - SLAMA R., GUEDON J., FOUCAULT J.P.- Hypotension orthostatique et déplétion potassique chronique.- Coeur et Médecine interne, Tome II, N. I, 105, 1963.

471 - SLAMA R., SRAER C., VACHERON A., DI MATTEO J.- Difficultés du diagnostic et du traitement des crises de tachycardie au cours de l'infarctus du myocarde.- Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 115, 89, 1964.

472 - SLAMA R., MOTTE G.- Les tachycardies ventriculaires.- Réanimation et Médecine d'urgence, 1968.

473 - SLAMA R., MOTTE G., GOURGON R., PASSA P., BOUVRAIN Y. - La liquocaïne n'a guère d'intérêt dans le traitement d'urgence des tachycardies ventriculaires stables.- La Presse Médicale, 77, N. 22, 819, 1969.

474 - SIEGEL W., GIFFORD R.W. - Efficacy of ethacrinic acid in patients with refraction congestive heart failure resistant to metalluride.- Am. J. of Cardiol. 22, 260, 1968.

475 - SMITH H.J., ORIOL A., MORCH J., Mc GREGOR M.- Hemodynamic studies in cardiogenic shock. Treatment with isoproterenol and metaraminol.- Circulation, 35, 1084, 1967.

476 - SIKORAV H., CAVAILLES J.- Tachycardie ventriculaire. Diagnostic et traitement.- Semaine des Hôpitaux de Paris, 40, 1531, 1964.

477 - SIDD J.J., STELLAR L.J., GRYSKA P.P., OIDEA A.E.- Thrombus formation on a transvenous pacemaker electrode.- New-Engl. J. of Medicine 280, N. 16, 877, 1969.

478 - SPANN J.P., MOELLERING R.C.J., HABER E., WHEELER E.O.- Arrhythmias in acute myocardial infarction : study utilizing an E.C.G. monitor and recording of arrhythmias.- New-Engl. J. Medicine 271, 427 , 1964.

479 - SONNENBLICK E.H., PARMLEY W.W., URSCHEL C.W.- The contractile state of the heart as expressed by force velocity relations.- Am. J. Cardiol. 23, 488, 1969.

480 - SODI-PALLARES D., BISTENI A., MEDRANO G.A., CISNEROS F., PONCE DE LEON J.- The polarizing treatment for myocardial infarction.- Am. J. Cardiol. 24, 607, 1969.

481 - SOROFF H.S., BIRTWELL W.C., GIROW F., RUIZ U., NISHIMURA A., MANY M., EL ZAWAHRY M., DETERLING R.A.- Treatment of power failure by means of mechanical assistance.- Circulation, 39 et 40, N. 292, 1969.

482 - SPOTWITZ H.M., COVELL J.W., ROSS T., BRAUNWALD E.- Left ventricular mechanics and oxygen consumption during arterial counterpulsation.- Am. J. of Physiol. 217, 1352, 1969.

483 - STREISAND R.L., GOURIN A., STOCKEY J.H. - The effects of respiratory and metabolic alkalosis on myocardial contractility.- Circulation 40, N. 4, Suppl. III, 1969.

484 - STEWART J.S.S.- Management of cardiac arrest, with special reference to metabolic acidosis.- Brit. Heart J., 22 February 1964, p. 476.

485 - STEWART J.S.S., STEWART W.K., GILLIES H.G.- Cardiac arrest and acidosis.- Lancet, 10

November 1962, p. 964.

486 - STACK M.F., RADER B., SOBEL B.J., FARBER S.J., EICHNA L.W.- Cardio-vascular hemodynamic functions incomplete heart block and effect of isopropylnorepinephrine.- Circulation, 17, 525, 1968.

487 - STOCK E., GOBLE A., SLOMAN G.- Assessment of arrhythmias in myocardial infarction.- British Medical Journal 2, 719, 1967.

488 - SONNENBLICK E.R., ROSS J., BRAUNWALD E.- Oxygen consumption of the heart. Newer concepts of its multifactoral determination.- Amer. J. Cardiol. 22, 328, 1968.

489 - SOULIE P., GAUDEAU S., ACAR J., LE GALL J.C.- L'acétyl-dipoxine. Ses applications en cardiologie.- La Presse Médicale 76, N. 44, 211, 1968.

490 - SOULIE P., GAUDEAU S., DEGEORGES M.- Acide éthacrynique par voie veineuse ou orale dans le traitement d'attaque de l'insuffisance cardiaque.- Coeur et Médecine interne, Tome 6, N. 4, 521, 1967.

491 - SPANN J.F.- Heart failure and ventricular hypertrophy. Altered cardiac contractility and compensatory mechanisms.- Am. J. Cardiol. 23, 504, 1969.

492 - SPOTNITZ H.M., COVELL J.W., ROSS J., BRAUNWALD E.- Left ventricular mechanics and oxygen consumption during arterial counterpulsation.- Am. J. Physiol. 217, N. 5, 1352, 1969.

493 - STENTIFORD N.H., CHEE K.H., SAYNOR R., VEREL D.- Blood quinidine measurements in the management of D.C. defibrillation.- British Heart J. 29, 632, 1967.

494 - STEIN M., SCHWARTZ R., MIRSKY I.A.- The antidiuretic activity of plasma of patients with hepatic cirrhosis, congestive heart failure, hypertension and other clinical disorders.- J. of Clinical Investig. 33, 77, 1954.

495 - SULLIVAN J.M., GORLIN R.- Effect of l-epinephrine on the coronary circulation in human subjects with and without coronary artery disease.- Circ. Res. 21, 919, 1967.

496 - SUKUMALCHANTRA Y., LEVY S., DANNIG R., RUBINS S., ALPERN H., SWANN J.C.- Correcting arterial hypoxemia by oxygen therapy in patients with acute myocardial infarction.- Am. J. Cardiol. 24, 838, 1969.

498 - SURAWICZ B.- Relationship between ECG and electrolytes.- Am. Heart J. 73, N. 6, June 1967.

499 - SWANN H.J.C.- Pathogenesis of arrhythmias in myocardial infarction.- Am. J. Cardiol. 24, 836, 1969.

500 - SUTTON R.W., WILSON R.F., WALT A.J.- Differences in acid-base levels and oxygen saturation between central venous and arterial blood.- Lancet, ii, 748, 1967.

501 - SUTHERLAND E.W., ROBINSON G.A., BUTCHER R.W.- Some aspects of the biological role of Adenosine 3',5' monophosphate (cyclic AMP).- Circulation 37, 279, 1968.

502 - SWANN H.J.C., DANZIG R., SUKUMALCHANTRA Y., ALLEN H.- Current status of treatment of power failure of the heart in acute myocardial infarction with drugs and blood volume replacement.- Circulation, 39 et 40, Suppl. IV, 1969.

503 - TALLEY R.C., GOLDBERG L.I., JOHNSON C.E., MAC NAY J.L.- A hemodynamic comparison of dopamine and isoproterenol in patients in shock.- Circulation 39, N. 3, 1969.

504 - TAYLOR S.H., MAJID P.A., GHOSH P., SAXTON C., DYKES J.R.W., STOKER J.B.- Insulin secretion following myocardial infarction with particular respect to the pathogenesis of cardiogenic shock.- Lancet 7635, ii, 1373, 1969.

505 - TERASAWA F., MATSUSHITA S., KURAMOTO K., IKEDA M., SEKI M.- The diagnostic value of ventricular premature beats in myocardial infarction. - Japanese Circulation Journal 31, N. 3, 397, 1967.

506 - THOMAS M., MALMCRONA R., SHILLINGFORD J.- Circulatory changes associated with systemic hypotension in patients with acute myocardial infarction.- Brit. Heart J. 28, 108, 1966.

507 - THROWER W.B., DARBY T.D., ALDINGER E.E.- Acid-base derangements and myocardial contractility. - Archives of Surgery 82, 76, 1961.

508 - ULLMANN E.- Anoxia and renal excretion.- The J. of Physiol. 155, 28-2, 1961.

509 - VALENCIA A., BURGESS J.H.- Arterial hypoxemia following acute myocardial infarction.- Circulation 40, 641, 1969.

510 - VASSALLE M., STUCKEY J.H., LEVINE M.- Sympathetic control of ventricular automaticity : role of the adrenal medulla.- Am. J. of Physiology 217, N. 4, 930, 1969.

511 - VALERI C.R., FORTIER N.L.- Relationship between

red cell mass deficiency and level of red cell 2-3-DPG in patients with traumatic injuries.- Forvarsmedicin (A paraître).

512 - VALERI C.R., FORTIER N.L.- Red-cell 2.3.diphosphoglycerate and creatine levels in patients with red cell mass deficits or with cardiopulmonary insufficiency.- New-Engl. J. Medicine 281, 1452, 1969.

513 - VAUGHAN-WILLIAMS E.M., WHYTE J.M.- Chemosensitivity of cardiac muscle.- J. of Physiology 189, 119, 1967.

514 - VALORI C., THOMAS M., SHILLINGFORD J.P.- Urinary excretion of free noradrenaline and adrenaline following acute myocardial infarction.- Lancet 127, 21 January 1967.

515 - VANATTA J.C.- Toad bladder extract which binds sodium : role in sodium transport.- Proceedings of the Society for experimental Biology and Medicine, 123, N. 3, 1966.

516 - VON EULER U.S., LISHAJKO F.- Mechanism of drug induced catecholamines release from adrenergic nerve granules.- Circulation Res. 21, Suppl. III, 57, 1967.

517 - WALLACE, WISOFF, BLAKEMORE - Surgical treatment of complete heart block.- Surgery, Gynecology and Obstetrics 127, N. 6, 1968.

518 - WATANABE Y., DREIFUS L.S.- Interactions of quinidine and potassium on atrio-ventricular transmission.

519 - WASSERMAN K., BURTON G.G., VAN KESSEL A.L.- Excess lactate concept and oxygen debt of exercise.- J. of Applied Physiology 20, 1299, 1965.

520 - WANG H., KATZ R.L.- Effects of changes in coronary blood pH on the heart.- Circulation Res. 17, 114, 1965.

521 - WALLACE A.G., KLEIN R.F.- Role of catecholamines in acute myocardial infarction.- The Am. J. of the Medical Sciences 258, 139, 1969.

522 - WAREMBOURG H., HOUDAS Y., BERTRAND M.E., HETELERS J.Y., VERMEERSCH M.- Action du glucagon sur l'hémodynamique cardiaque, la circulation coronarienne et le métabolisme du myocarde chez l'homme.- Archives des Maladies du coeur et des Vaisseaux, N. 8, Août 1969.

523 - WARDENER H.E.- Control of sodium reabsorption.- British Medical J. 3, 611, 1969.

524 - WELCH G.H., BRANWAULD E., CASE R.B., SARNOFF S.J.- Effect of mephentermine sulfate on myocardial oxygen consumption, myocardial efficiency and peripheral vascular resistance.- Am. J. Med. 24, 871, 1958.

525 - WEIL J.V., CHIDSEY C.A.- Plasma volume expansion resulting from interference with adrenergic function in normal man.- Circulation 37, 54, 1968.

526 - WENDT V.E., BAECON R., RIBEILIMA J., BING R.J.- Circulatory changes following experimental myocardial infarction.- Shock and hypotension, 12e Halneman Symposium, 1965.

527 - WEBB-DEPLOE M.M., SHEPHERD J.T.- Veins and their control.- New-Engl. J. of Medicine 278, N. 6, 1968.

528 - WEIL M.J., SHUBIN H., ROSOFF L.- Fluid repletion in circulatory shock.- J.A.M.A. 192, N. 8, 84, 1965.

529 - WEISSLER A.N., HARRIS W.S., SCHOENFELD C.D.-

Bedside technics for the evaluation of ventricular function in man.- Am. J. Cardiol. 23, 577, 1969.

530 - WEISBERG H., KATZ L.N., BOYD E.- Influence of coronary flow upon oxygen consumption and cardiac performance.- Circulation Res. 13, 522, 1963.

531 - WEIL M.H.- Circulatory shock.- The Journal of traumatology, 9, N. 2, 1969.

532 - WENDLING M.G., ECKSTEIN J.W., ABBOUD F.M.- Effects of mannitol on the renal circulation.- 74, N. 4, 541, 1969.

533 - WHELAN R.F.- Mechanism of action of catecholamines on peripheral blood vessels in man.- Circulation Res. III, p. 173, 20 et 21, 1967.

534 - WHELAN R.- Mechanism of action of catecholamines on peripheral blood vessels in man.- Circulation Res. 21, Suppl. III, 57, 1967.

535 - WHITSITT L.S., LUCCHESI B.- Effects of propranolol and its stereo-isomers upon coronary vascular resistance.- Circulation Res. 21, 305, 1967.

536 - WILLIAMS J.C.P., LAMBERT E.H., TITUS J.L.- Use of intracardiac a-v nodal potentials in producing complete heart block in dog.- J. of Applied Physiology 27, 740, 1969.

537 - WILLIAMS J.F., CHILDRESS R.H., CHIP J.N., BORDER J.F.- Hemodynamic effects of glucagon in patients with heart disease.- Circulation 39, 38, 1969.

538 - WILCKEN D.E.L., BRENDER D., MAC DONALD G.J., SHOREY C.D., HINTERBERBER H.- Effect of reserpine on the structure of heart mitochondria and the relation to catecholamine depletion.- Circulation Res. III, 203, 20 et 21, 1967.

539 - WITTENBERG S.M., LOWN B.- Cardioversion and digitalis. IV- Effect of beta-adrenergic blockade.- Circulation, 39, 29, 1969.

540 - WOOLFOLK D.I., CHAFFEE W.R., COHEN W., NEVILLE J.F., ABILSKOV J.A.- The effect of quinidine on electrical energy required for ventricular defibrillation.- Am. Heart J. 72, N. 5, 659, 1966.

541 - WOLLENBERGER A., KRAUSE E.G.- Metabolism control characteristics of the acutely ischemic myocardium.- Am. J. Cardiol. 22, N. 3, 1968.

542 - ZBOROWSKA-SLUIS D.T., DOSSETO R.J.B.- Hyperlactatemia of hyperventilation.- Am. J. of Physiology, p. 746, 1967.

543 - ZIERLER K.L.- Theory of the use of arteriovenous concentration differences for measuring metabolism in steady and non steady states.- J. of Clinical Investig. ii, 40, 2111, 1961.

544 - ZIPES D.P.- The clinical significance of bradycardic rhythms in acute myocardial infarction.- Am. J. Cardiol. 24, 814, 1969.

545 - WORMAN-ZARSKY L.R.- Ventricular fibrillation.- New-Engl. J. of Medicine 262, 105, 1960.

546 - ZSOSTER T.T.- Effect of hypoxia on the vascular response to isoproterenol and norepinephrine.- Am. Heart J. 77, N. 4, 1969.